

616157
ZYH
0 4



**OVALOSITOSIS DAN KEPADATAN PARASIT
MALARIA PADA ANAK USIA SEKOLAH DI
DAERAH ENDEMIS MALARIA**

(PENELITIAN DI KAB. SUMBA TIMUR NUSA TENGGARA TIMUR)

SAEFUDIN ZYUHRI

Tesis

Untuk memenuhi salah satu syarat
Memperoleh gelar Brevet Dokter Spesialis Anak
Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2004**

**Penelitian ini dilakukan di bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh sebutan Dokter Spesialis Anak**

**HASIL DAN ISI PENELITIAN MERUPAKAN HAK MILIK
BAGIAN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

Mengetahui / Menyetujui

Ketua Bagian IKA FK UNDIP / SMF

KPS PPDS I IKA FK UNDIP

Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

RSUP Dr. Kariadi

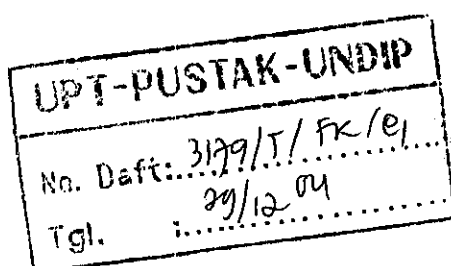


Hj. Kamilah Budhi Raharjani, dr, SpA

Hendriani Selina, dr, SpA, MARS

NIP. 130 354 868

NIP. 140 090 453

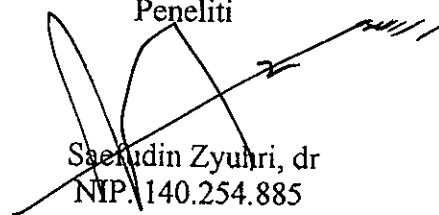


LEMBAR PENGESAHAN

1. Judul Penelitian : Ovalositosis dan kepadatan malaria pada anak usia sekolah didaerah endemis malaria.
2. Ruang lingkup : Hematologi
3. Pelaksana Penelitian :
 - Nama : Saefudin Zyuhri
 - NIP : 140.254.885
 - Pangkat/Golongan : Penata / III^o
 - Jabatan : Peserta PPDS-1 Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UNDIP
4. Subjek penelitian : Anak Sekolah Dasar di wilayah kerja Puskesmas Waingapu, Kanimbaru dan Melolo.
5. Lokasi penelitian : Sekolah Dasar di wilayah kerja Puskesmas Waingapu, Kanimbaru dan Melolo.
6. Pembimbing penelitian : Bambang Sudarmanto,dr,SpA
Prof. Dr.Ag. Soemantri,dr,SpAK,SSi
Dharminto,dr, M Kes
7. Jangka waktu penelitian : 6 bulan
8. Sumber biaya : Sendiri dan bantuan pembimbing.

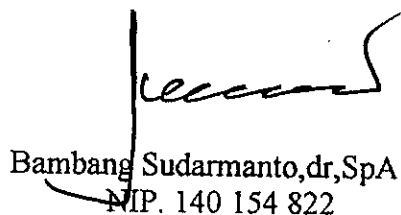
Semarang, Oktober 2003

Peneliti



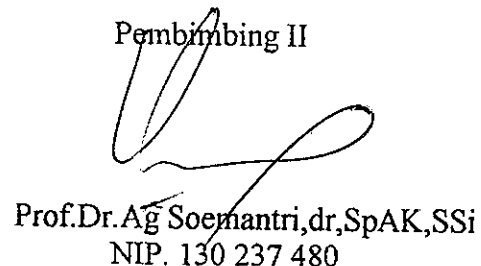
Saefudin Zyuhri, dr
NIP. 140.254.885

Pembimbing I



Bambang Sudarmanto,dr,SpA
NIP. 140 154 822

Pembimbing II



Prof.Dr.Ag Soemantri,dr,SpAK,SSi
NIP. 130 237 480

Pembimbing III

Dharminto,dr,M Kes
NIP. 131 832 244

KATA PENGANTAR

Segala puji dipanjatkan hanya kepada ALLAH SWT karena dengan ijin dan ridhonya maka selesailah tesis yang berjudul :**"Ovalositosis dan Kepadatan parasit Malaria pada anak usia sekolah didaerah endemis malaria di Kabupaten Sumba Timur Propinsi Nusa Tenggara Timur"**

Penyusun tesis ini dimaksudkan sebagai salah satu syarat dan merupakan tugas akhir dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Ilmu Kesehatan Anak di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi Semarang. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan semua pihak, maka penyusunan tugas akhir ini tidak dapat diselesaikan . Untuk itu perkenankan kami menyampaikan ucapan terima kasih.

Pertama pernyataan terima kasih kami haturkan kepada dr. Bambang Sudarmanto SpA dan Prof.Dr.dr.Ag Soemantri SpAK, Ssi sebagai pembimbing penelitian, yang tidak henti-hentinya mendorong mengarahkan dan memberi nasehat dalam menyelesaikan tugas akhir ini. Demikian pula kepada Prof.Dr.dr.Ag Soemantri SpAK, Ssi, dr.Moedrik Tamam SpAK, dr.PW Irawan, MSc,SpAK, dr.Mexitalia SpA yang telah membimbing dan mengarahkan selama melakukan penelitian. Tak lupa pula kami ucapkan terimakasih kepada dr. Dharminto M Kes atas bimbingan statistik selama pembuatan tesis.

Kepada Prof.Dr. Muladi,SH, Rektor Universitas Diponegoro periode 1994-1998 dan Prof. Ir. Eko Budihardjo, Rektor Universitas Diponegoro mulai tahun 1998, kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dr. Anggoro DB Sachro,DTM&H,SpAK dan Prof.dr.Soebowo, DSPA. Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Diponegoro sebelumnya, diucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan dokter spesialis-1 bidang Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Kepada dr. Gatot Suharto M.Kes Direktur RSUP Dokter Kariadi Semarang dan dr. H.M Sulaiman, SpA MM Kes, MMR, Direktur RSUP Dokter Kariadi Semarang sebelumnya, beserta staf, disampaikan terimakasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis menggunakan fasilitas rumah sakit untuk belajar.

Selanjutnya penulis menghaturkan terima kasih kepada dr. Kamilah Budi Raharjani-SpAK, Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP dan Dr.dr.H Harsoyo Notoatmodjo, DTM&H, SpAK, Ketua Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP sebelumnya, Kepada dr. Hendriani Selina, SpA, MARS selaku Ketua Program Studi Pendidikan Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak, atas bimbingan, dorongan dan nasehat selama mengikuti pendidikan sampai selesainya penyusunan tugas akhir.

Kepada beliau para guru besar Bagian Ilmu Kesehatan Anak : Prof.dr.H Moeljono S Trastotenojo, SpAK, Prof.dr. Hardiman Sastrosueboto, SpAK, Prof.Dr.dr. H Hariyono Suyitno,SpAK, Prof.Dr.dr. Ag.Soemantri SpAK, Prof.Dr.dr. I.Sudigbia, SpAK dan Prof.Dr.dr. Lydia Kosnadi, SpAK, demikian pula kepada para guru, seluruh supervisor staf pengajar bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP, saya haturkan terima kasih atas segala arahan, bimbingan dan nasehat, hanya atas jasa para beliauah , sehingga penulis mendapatkan sebutan dokter spesialis anak.

Kepada seluruh teman sejawat baik yang telah lulus maupun yang sedang mengikuti Program pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian IKA FK UNDIP, serta

segenap para medis dan karyawan Bagian IKA FK UNDIP/SMF Kesehatan Anak RSUP Dokter Kariadi Semarang, peneliti mengucapkan terimakasih.

Khususnya kepada teman sepenelitian dan seangkatan penulis ucapkan terimakasih atas persahabatan yang tulus serta bantuan dan dorongan sehingga penulis mampu menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini.

Kepada ayahanda H. Zaini Sidiq dan Ibunda Hj Soenari, apa yang saya capai saat ini adalah hasil jerih payah beliau, yang selalu memberikan dorongan dan kebebasan dalam menentukan masa depan dengan penuh kasih sayang, pengorbanan, penderitaan dan kesabaran serta memberi dorongan dan petunjuk yang sangat bijaksana, sembah sungkem saya sampaikan sebagai rasa terimakasih yang tidak terhingga. Kepada Drs. H Ali Muachor dan Hj. Sofchah, ayah dan ibu mertua saya haturkan terima kasih atas segala dorongan dan bantuan dalam menekuni profesi ini. Tak lupa kepada ketiga kakak dan ketiga adik saya serta saudara-saudara ipar, saya sampaikan terimakasih atas segala pengertian dan bantuannya.

Kepada Istriku tercinta, dr.Hj. Zulaicha Adi Tyastati yang dengan ikhlas dengan kesibukannya bekerja pagi, siang sore dan malam hari serta mengasuh, mendidik ke tiga putra demi keluarga, saya tidak bisa menemukan kata terimakasih yang pantas, atas segala pengorbanan, kesetiaan semangat yang selalu diberikan untuk mencapai cita-cita. Hanya ALLAH SWT saja yang pantas membalas segala keihlasanmu. Kepada anakku, Ahmad Zaim Muchtar Mahfudin- Multazam Ahmad Zulfikar dan Muhammad Akmaludin Fikri terima kasih atas dorongan semangat dan mohon maaf atas kekurangan segalanya selama menjalankan pendidikan dan kehadiranmu sangat berharga tidak dapat diukur dengan apapun.

Akhirnya, sepenuh hati penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna , untuk itu segala kritik dan saran dengan senang hati saya terima demi perbaikan di masa mendatang. Semoga ALLAH SWT melimpahkan rahmat dan karunia Nya.Amien.

Semarang, Desember 2003

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman judul	i
Lembar pengesahan	ii
Kata pengantar	iii
Daftar isi	vii
Daftar singkatan	viii
Daftar tabel	ix
Daftar gambar	x
Abstrak	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang	1
B. Perumusan masalah	3
C. Masalah penelitian	4
D. Tujuan penelitian	4
E. Manfaat penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Ovalositosis	5
1. Batasan ovalositosis	5
2. Angka kejadian dan epidemiologi	5
3. Morfologi eritrosit normal dan ovalositosis	6
4. Diagnosis	8
B. Malaria	9

1. Parasit malaria	9
2. Siklus hidup parasit malaria	11
3. Manifestasi klinis	12
C. Kekebalan terhadap malaris	13
D. Kerangka teori	17
E. Kerangka konsep	18
F. Hipotesis	18
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	19
A. Jenis penelitian	19
B. Rancangan penelitian	19
C. Ruang lingkup penelitian	19
D. Waktu penelitian	20
E. Populasi dan sampel penelitian	20
F. Kriteria inklusi dan eksklusi	21
G. Pengumpulan data	21
H. Definisi operasional	21
I. Bahan dan cara	22
J. Analisa data	24
K. Keterbatasan dalam penelitian	24
BAB IV. HASIL PENELITIAN	26
BAB V. PEMBAHASAN	37
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	44
DAFTAR PUSTAKA	45

DAFTAR SINGKATAN

SAO	: South-East Asian Ovalocytosis
HE	: Ellyptositis Hereditary
HIA	: High Incidence Area
MIA	: Medium Incidence Area
LIA	: Low Incidence Area
PCR	: Polymerase Chain Reaction
QBC	: Quantitative Buffy Coat

DAFTAR TABEL

Tabel 1	: Hubungan ovalositosis dengan jenis kelamin	29
Tabel 2	: Hubungan ovalositosis dengan suku / etnis	30
Tabel 3	: Hubungan ovalositosis dengan kadar hemoglobin	31
Tabel 4	: Hubungan ovalositosis dengan kelainan kromosom	31
Tabel 5	: Hubungan ovalositosis dengan jenis plasmodium	32
Tabel 6	: Hubungan ovalositosis dengan didapatkannya plasmodium	33
Tabel 7	: Hubungan kepadatan parasit malaria dengan kadar hemoglobin	33
Tabel 8	: Hubungan ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	: Distribusi jenis kelamin	25
Gambar 2	: Distribusi ovalositosis	26
Gambar 3	: Distribusi kepadatan parasit malaria	26
Gambar 4	: Distribusi asal suku berdasar jenis kelamin	27
Gambar 5	: Distribusi status gizi berdasar kadar hemoglobin	27
Gambar 6	: Distribusi kadar hemoglobin berdasar jenis kelamin	28
Gambar 7	: Distribusi adanya plasmodium berdasar asal suku	29
Gambar 8	: Gambaran mikroskopis ovalositosis	46
Gambar 9	: Gambaran membran eritrosit	47
Gambar 10	: Foto kegiatan selama penelitian	48

OVALOSITOSIS DAN KEPADATAN PARASIT MALARIA PADA ANAK USIA SEKOLAH DI DAERAH ENDEMIS MALARIA

(Penelitian di Kab. Sumba Timur Propinsi Nusa Tenggara Timur)

Saefudin Zyuhri, Bambang Sudarmanto, Agustinus Soemantri

Abstrak

Latar belakang : Ovalositosis atau Southeast Asian Ovalocytosis yang disingkat SAO adalah suatu kelainan bentuk eritrosit yang tergolong dalam eliptositosis hereditas, dengan ukuran panjang lebih dari lebar tetapi tidak melebihi dua kalinya. Lie-Injo dkk, melaporkan suatu bentuk khusus dari ovalositosis yang ditandai dengan ditemukannya eritrosit berbentuk seperti sendok dengan celah di bagian longitudinal atau adanya jembatan transversal. Kelainan ini dijumpai pada penduduk di Asia Tenggara serta etnis Melanesia hingga hingga mencapai 15 - 30% dari populasi.

Pemeriksaan Molekuler dengan polimerase Chain Reaction (PCR) menunjukkan delesi 27 pasangan basa pada kodon 400-408 dari protein band 3 membran eritrosit

Tujuan : Mengetahui prevalensi ovalositosis dan hubungan ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur Propinsi Nusa Tenggara Timur.

Metodologi Penelitian : Studi belah lintang. Pengumpulan data dilakukan bulan Januari 2003 dengan mengisi kuesioner dan pengambilan sampel darah, dilakukan sedimen darah hapus darah tebal dan tipis untuk memeriksa eritrosit bentuk oval, parasit dan kepadatan malaria. Analisa data menggunakan chi-square.

Hasil Penelitian : Telah diperiksa 125 sampel anak Sekolah Dasar kelas IV dan V yang terdiri dari 55 anak laki-laki dan 70 anak perempuan, yang bersuku Sumba 83 anak dan yang non Sumba 42 anak. Yang mengalami ovalositosis 11 sampel yang termasuk anemia ada 33,3% dan yang tidak anemia 66,6%. Demikian juga ovalositosis dengan kelainan delesi pada band 3-27 bp (100,0%) $p=0.001$. Semuanya yang ovalositosis didapatkan kepadatan parasitnya rendah tetapi apabila dihubungkan ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria didapatkan hasil $p=0.792$.

Kesimpulan : Prevalensi ovalositosis pada anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur adalah 8,8% sesuai pada penelitian Sofro ASM 1986 di Indonesia Bagian Timur antara 3,2-23,7%. Hubungan ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria didapatkan hubungan yang tidak bermakna dan ovalositosis merupakan proteksi terhadap invasi parasit malaria belum dapat dibuktikan secara statistik.

Kata kunci : Ovalositosis, malaria, kepadatan parasit malaria

OVALOCYTOSIS AND MALARIA PARACYTE DENSITY IN SCHOOL AGE CHILDREN AT MALARIA ENDEMIC AREA

(Study at East Sumba Regency, East Nusa Tenggara Province)

Saefudin Zyuhri, Bambang Sudarmanto, Agustinus Soemantri

Abstract

Background : Ovalocytosis or South East Asian Ovalocytosis (SAO) is an abnormality of erythrocyte that is grouped in hereditary ellyptositis with length more than width not more than twice. Lie- Injo et.al report a special form of , ovalocytosis marked with spoon like erythrocyte with cleft on the longitudinal site or transversal bridge. This abnormality is found at people at South East Asia and Melanesia ethnic for 15-30% from population. Molecular examination with PCR shows delation of 27 pair base on codon 400-408 from band 3 proteine erythrocyte membrane.

Purpose : To know prevalence of ovalocytosis and the relationship of ovalocytosis and malaria paracyte density in school age children at East Sumba Regency, East Nusa Tenggara Province.

Methode : Cross sectional stady, data was collected in January 2003 with questionarre and sample taking, thin and thick blood spread was made to investigate the oval erythrocyte form, paracyte and malaria density. Data analysis used chi – square.

Result : 125 samples from chikdren of grade 4th and 5th Elementary school was investigated 55 sample from boys and 70 from girls. 83 sample was taken from Sumba ethnic and 42 sample from non Sumba. From all samples, 11 sample is ovalocytosis. and from 11 of ovalocytosis there was 37,5 anemia and 62,5% non anemia. 100,0% ovalocytosis with deletion on band 3-27 bp found $p=0.001$, PR 0.006, CI 95% (0.001-0.051). All of ovalocytosis samples have low density of paracyte but statistically thre was result $p=0.792$.

Conclution : Ovalocytosis prevalence in school age children at East Sumba Regency is 8,8% same as Sofro ASM's study result in 1986 at East Indonesia that is 3,2-23,7%. The relationship of ovalocytosis with malaria paracyte density is not significance but ovalocytosis is a protection malaria paracyte invation.

Keyword : Ovalocytosis, Malaria, Malaria paracyte density

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

South-east Asian Ovalosytosis (SAO) biasa disebut ovalosytosis adalah suatu kelainan bentuk eritrosit tergolong dalam eliptosytosis hereditas (EH). Kelainan ini ditandai adanya eritrosit berbentuk oval atau elips didaerah tepi.¹ Ovalosytosis adalah kelainan morfologi eritrosit berbentuk oval. Kelainan morfologi ini disebabkan kerusakan membran eritrosit yaitu hilangnya 27 pasangan basa karena mutasi pada protein *band 3*.^{2,3} Penelitian Masako (1998), menyatakan bahwa delesi 27 pasangan basa tersebut tidak selalu ditemukan pada ovalosytosis.⁴ Kelainan tersebut dikatakan berhubungan dengan sifat resistensinya terhadap serangan merozoit plasmodium falsifarum ke eritrosit.^{2,3,4} Eliptosytosis hereditas adalah suatu kelompok kelainan eritrosit yang heterogen, baik dari segi klinik, genetika maupun kelainan biokimiawinya dan terdiri dari beberapa varian. Persamaannya terletak pada bentuk eritrositnya yang berbentuk oval atau elipstosit tersebut.^{5,6} Keadaan ini banyak ditemukan pada berbagai kelompok etnis penduduk Asia Tenggara sampai Papua New Guenia.⁷ Khususnya di daerah endemis malaria. Di Indonesia banyak terdapat di bagian timur dan sedikit di bagian barat.^{8,9,10}

Kelainan eritrosit berbentuk elips pertama kali dilaporkan oleh Dresbach pada tahun 1904 dan Hunter dari penelitiannya menemukan bahwa kelainan ini diturunkan secara hereditas. Kemudian oleh berbagai penelitian dilaporkan adanya berbagai bentuk dari elipstositosis ini berdasarkan beratnya hemolisis dan morfologi eritrosit dari berbagai kelompok individu.⁵ Secara *in vitro* ovalosytosis resisten terhadap invasi semua bentuk

malaria. In vivo, dikatakan bahwa ovalositosis memberikan proteksi terhadap serangan malaria, namun proteksi tersebut tidak sempurna.^{11,12}

Daerah endemis malaria seringkali ditemukan frekuensi kelainan eritrosit misalnya ovalositosis yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan daerah yang bukan endemis malaria. Hal ini diperkirakan terjadi karena lebih tahannya seseorang dengan eritrosit abnormal dari serangan malaria dibandingkan dengan orang tanpa kelainan eritrosit, sehingga populasi penduduk dengan kelainan eritrosit tersebut relatif meningkat di daerah itu.¹³

Pelaporan oleh Purnomo, dkk (1987) pada penelitiannya di lembah Napu Sulawesi tengah menemukan perbedaan bermakna adanya plasmodium pada sediaan darah ovalositosis dan non ovalositosis. Demikian pula terdapat kecenderungan anak umur 2-9 tahun yang mempunyai ovalositosis dalam darahnya akan lebih resisten terhadap infeksi malaria dibandingkan golongan umur lainnya.⁹ Namun penelitian Setyaningrum, dkk (1999) di Lampung, menyatakan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara ovalositosis dan malaria, walaupun infeksi malaria pada anak ovalositosis lebih rendah daripada anak eritrosit normal.¹⁰ Beberapa penelitian tersebut dilaksanakan secara "*cross sectional*". Depkes RI 1995 Penanganan dan pengendalian penyakit malaria di Indonesia diarahkan pada "*biological control*" dan pemberian peptisida pada tempat perindukan vektor, yang sangat erat memberikan kontribusi terhadap penularan penyakit. Kegiatan ini dilakukan dalam program *Gebrak Malaria* yang dicanangkan pada tahun 1999. kegiatan ini lebih difokuskan pada daerah endemis malaria di luar Jawa-Bali, termasuk Kabupaten Sumba Timur, Propinsi Nusa Tenggara Timur yang merupakan daerah endemik malaria. (DinKes.Kab. Sumba Timur, 2002)

Kabupaten Sumba Timur merupakan salah satu Kabupaten Kabupaten diantara 13 Kabupaten di Propinsi Nusa Tenggara Timur dengan luas tanah wilayah 7000,5 km², dengan batas wilayah sebagai berikut : Sebelah utara dengan selat Sumba, selatan dengan lautan Indonesia, Timur dengan laut Sabu dan Barat dengan Kabupaten Sumba Barat. Secara geografis Kabupaten Sumba Timur terletak antara 199,45% bujur Timur dan 120,52 bujur Barat, serta 9,6%-10,20% lintang selatan. Terdapat 4 buah pulau yaitu pulau sumba bagian Timur, Pulau Salura, Pulau Mengkudu dan Pulau Kotak. Pulau Mengkudu dan Pulau Kotak sampai saat ini tidak ada penghuninya. Hasil stratifikasi daerah malaria Di Kabupaten Sumba Timur tahun 2001, sejak 1998 terdapat 15 Kecamatan dengan 139 desa/Kelurahan. Dari 101 desa di seluruh Kabupaten Sumba Timur, 81 desa merupakan endemis tinggi (HIA, *High Incidence area* / daerah endemis tinggi, < 50 per mil), 18 desa (MIA, *Medium incidence area* / daerah endemis sedang, 50-170 per mil), dan 2 desa (LIA, *Low incidence area* / daerah endemis rendah, >170 per mil) .

B. Perumusan Masalah

Infeksi malaria masih merupakan penyakit endemis di Indonesia dan Indonesia sebagai salah satu negara di daerah Asia Tenggara yang masih mempunyai prevalensi malaria yang cukup tinggi dan masih merupakan daerah endemis terutama di kawasan Indonesia Bagian Timur. Sedangkan pembangunan Nasional sekarang ini di prioritaskan ke Kawasan Indonesia Bagian Timur sehingga ini dapat mempengaruhi terutama dari sumber daya manusianya.

Banyak penelitian yang menghubungkan kelainan bentuk eritrosit yang oval (eritrosit ovalositik) dengan daya tahan atau resistensinya terhadap infeksi parasit

malaria. Dianggap bahwa kelainan ovalositosis ini mempunyai peranan yang sangat penting pada proses penularan malaria, karena ovalositosis seringkali dapat ditemukan pada daerah endemis malaria.

Pada penelitian ini akan diteliti sejauh mana proteksi ovalositosis terhadap serangan malaria dilihat dari angka kepadatan parasit malaria.

C. Masalah Penelitian

Apakah prevalensi ovalositosis di daerah endemis tinggi dan adakah hubungan kepadatan parasitemia pada anak-usia sekolah dengan ovalositosis dan non ovalositosis.

D. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui prevalensi ovalositosis pada anak sekolah di daerah penelitian
2. Mengetahui apakah ada hubungan antara ovalositosis dan kepadatan parasit pada anak-anak sekolah di daerah penelitian.

E. Manfaat Penelitian

1. Pendidikan : Keterpaduan antara ilmu klinik dengan ilmu dasar di bidang kedokteran.
2. Penelitian : Ditemukannya hubungan antara ovalositosis dan kepadatan malaria, diharapkan menjadi pintu bagi penelitian selanjutnya.
3. Pelayanan Kesehatan : Tatalaksana penderita malaria pada orang normal dan ovalositosis, sebagai upaya peningkatan mutu pelayanan kesehatan komprehensif, baik aspek medis maupun sosial ekonomi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Tinjauan pustaka dibawah ini meliputi ovalositosis dan malaria secara umum:

A. OVALOSITOSIS

1. Batasan :

Dikatakan ovalositosis bila ditemukan eritrosit berbentuk oval dengan ukuran panjang di banding lebar lebih dari 1 tetapi kurang dari 2. ¹ Dalam 500 eritrosit ditemukan lebih dari 50% eritrosit berbentuk oval. ¹⁴

2. Angka kejadian dan epidemiologi.

SAO diturunkan secara autosomal dominan heterozigot, banyak ditemukan pada penduduk di malaysia, Melanesia dan Indonesia, prevalensinya berkisar antara 15% dan 30% dari populasi. ^{1,7,8,15} Prevalensi di malaysia berkisar 6,6 - 20,9% (Lie Injo dan kawan-kawan .1972), Flores 8% 75 sampel (Sofro, 1986), Papua Nugini 11,2% (Amato.1991), Tipuka Irian jaya 17,9% 157 sampel (Sutanto I dan kawan-kawan, 1995), Banjarnegara 12,1% 280 sampel (Yansen T, 1999)

Biasanya SAO dijumpai pada daerah pesisir atau dataran rendah dengan transmisi malaria sangat tinggi (Amato 1975) dan tidak pernah dijumpai pada penduduk yang bermukim didataran tinggi dimana transmisi malaria sangat sedikit. Sehingga masih dipertanyakan apakah ovalositosis sesungguhnya hanya dijumpai pada penduduk yang bermukim di dataran rendah atau daerah kepulauan. ⁴

3. Morfologi eritrosit normal dan Ovalositosis

Eritrosit (sel darah merah) dilapisi oleh membran sel yang terdiri dari dua lapis lipid dan protein membran yang menyatu melapisi rangka protein dibawahnya. Rangka terdiri atas “tetramer spektrin” dan oligomer protein 4.1” yang teranyam dengan filamen aktin pendek sehingga membentuk jaringan dua dimensi. Kedua bagian tersebut dilekatkan pada membran melalui ikatan spektrin ke “ankyrin” dan “ankyrin” ke “band 3” (anion berubah, disebut AE 1) dan melalui interaksi antara protein 4.1 dan glikoforin C. Rangka tersebut sangat menentukan bentuk, kekuatan dan kelenturan membran dan membantu mengontrol organisasi lipid dan mobilitas serta topografi protein. Fungsi protein band 3 eritrosit adalah untuk menyeimbangkan ion bikarbonat di dalam pertukaran klorida antara sel darah merah dan plasma.^{11,12} Defek molekuler yang mendasari dari SAO melibatkan keberadaan heterozigot dari penghapusan 27-bp dalam gen 3 berkas, yang menyebabkan penghapusan 9 asam amino dan sebagai akibatnya defek fungsional dari protein-protein 3 berkas pada membran eritrosit (jarolim dan kawan-kawan, 1991; Tanner dan kawan-kawan, 1991).

Adanya mutasi pada “protein band 3” tersebut merubah kerangka protein membran antara lain membran ovalositosis lebih kaku dibandingkan normal, tahan terhadap panas dan tahan terhadap terjadinya krenasi. Morfologi eritrositnya karakteristik yaitu seperti bentuk sendok dengan celah di bagian longitudinal atau adanya jembatan transversal. Pada SAO tidak terjadi hemolisis atau terjadi hemolisis tapi bersifat ringan, sehingga pada SAO tidak terjadi anemia. Hanya sedikit antigen terdapat pada permukaan sel, mungkin hal ini disebabkan karena membran yang kaku tersebut menghambat

aglutinasi, seperti diketahui antigen spesifik dibutuhkan pada serangan dan invasi oleh parasit malaria.^{3,11,12}

Resistensi dari SAO terhadap malaria disebabkan karena membran eritrosit yang kaku yang dapat mengganggu invasi parasit (Kidson dan kawan-kawan, 1981; Mohandas dan kawan-kawan, 1992), demikian juga dapat menghambat perkembangan parasit post-invasi yang diakibatkan karena penurunan yang cepat dalam konsentrasi eritrosit ATP, ini pernah dilaporkan juga melalui penelitian berbasis rumah sakit (genton dan kawan-kawan, 1995), tidak satupun dari subyek-subyek dengan penghapusan 27-bp yang mengalami malaria serebral berat. Hal ini memberikan membuktikan bahwa protein band 3 yang bermutasi menurunkan sitoadernsi dari eritrosit-eritrosit parasit pada pembuluh-pembuluh mikro serebral serta menimbulkan gejala-gejala yang kurang berat. Karena invasi parasit kedalam eritrosit-eritrosit diperantarai oleh reseptor-reseptor spesifik.

Pada penelitian Kimura dkk (1988), dijumpai kasus deformitas eritrosit tanpa delesi 27 pasangan basa yang secara mikroskopis tidak dapat dibedakan dengan SAO di Thailand Tengah, Utara dan Timur Laut serta Taiwan. Sedangkan kasus dengan delesi 27 pasangan basa dijumpai di Indonesia, Filipina, Malaysia, Papua Nugini, Mauritius, Afrika Selatan dan Thailand bagian Selatan. Sehingga diperkirakan heterogenitas SAO secara molekuler berkaitan dengan geografi.^{1,3}

Selain ovalositosis, beberapa kelainan eritrosit misalnya *sickle cell*, *Thalasemia α* , *Thalasemia β* , *defisiensi glukosa 6 fosfat dehidrogenase* juga sering dihubungkan dengan mekanisme perlindungan terhadap penularan malaria. Prevalensi rata-rata tinggi pada kelainan ini ditemukan pada daerah – daerah endemis malaria. Dari berbagai pengamatan dijumpai bahwa pada daerah-daerah endemis malaria seringkali ditemukan frekuensi

kelainan eritrosit misalnya ovalositosis yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan daerah yang bukan malaria. Hal ini diperkirakan terjadi karena lebih tahannya seseorang dengan eritrosit abnormal dari serangan malaria dibandingkan dengan orang tanpa kelainan eritrosit, sehingga populasi penduduk dengan kelainan eritrosit tersebut relatif meningkat di daerah itu.¹⁶

4. Diagnosis

Diagnosis definitif berdasarkan adanya parasit pada sediaan darah. Baik darah tebal dengan pengecatan Wright maupun tipis dengan pengecatan Giemsa setiap 8-12 jam dalam beberapa hari. Sediaan darah tebal untuk menentukan kepadatan parasit, sediaan darah tipis untuk menentukan jenis plasmodium demikian juga untuk menentukan eritrosit oval. Kadang didapatkan eritrosit yang mengandung merozoit ruptur sehingga tidak terdiagnosis dan pengambilan sampel ulang beberapa jam kemudian terlihat plasmodium. Kuantitatif perkiraan banyaknya parasitemia (parasit eritrosit yang terinfeksi pada sediaan darah tipis) digunakan untuk memantau terapi yang diberikan dan mendeteksi adanya resisten plasmodium selain *P. falciparum*. Pemeriksaan mikroskopis dapat dilakukan dengan teknik fluoresensi. Untuk uji tipis secara cepat dilakukan dengan analisa *Quantitative Buffy Coat/QBC*. Selain itu dapat dilakukan dengan *polymerase chain reaction* (PCR) dan kultur *synchronous* (terutama *P. falciparum*) dengan melakukan inokulasi parasit matur pada medium buatan yang berisi eritrosit manusia dari berbagai varian host. Dari kultur diharapkan dihasilkan vaksinasi dan untuk analisa biokimia yang berperan pada infeksi parasit tersebut serta memungkinkan studi secara mendetail interaksi parasit malaria dan eritrosit dari berbagai varian host. Untuk plasmodium

falsiparum dapat dideteksi dengan tes dipstick (*Parasight I*) berdasar adanya reaksi antigen-antibodi P. falsiparum HRP-2.^{17,18,19}

B. MALARIA

1. Parasit Malaria

Malaria pada manusia hanya dapat ditularkan oleh nyamuk betina anoples. Malaria sendiri disebabkan oleh protozoa dari genus plasmodium, ada 4 spesies plasmodium pada manusia yaitu plasmodium falsiparum, plasmodium vivax, plasmodium malariae dan plasmodium ovale.^{20,21,22} Infeksi campuran (*mixed infections*) dijumpai pada 1-9% dari seluruh penderita malaria. Jenis plasmodium yang banyak ditemukan di Indonesia adalah plasmodium falsiparum dan plasmodium vivax atau campuran keduanya.^{23,24,25,26,27}

Penilaian penyakit malaria di suatu daerah dapat dilakukan antara lain dengan survei malariometrik. Survei ini dapat menentukan prevalensi dan tingkat endemisitas malaria di suatu daerah tersebut dengan mengukur angka limpa (spleen rate) dan angka parasit (parasite rate).²⁸

Angka limpa adalah persentasi penduduk yang limpanya membesar dari seluruh penduduk yang diperiksa. Pada suatu infeksi malaria limpa akan membesar untuk beberapa minggu walaupun parasit tidak ditemukan lagi di dalam darah tepi. Dengan demikian maka angka limpa menunjukkan "periode prevalence" yang artinya menggambarkan jumlah penderita lama dan baru yang ditemukan pada suatu jangka waktu tertentu. Pemeriksaan pembesaran limpa dapat dilakukan dengan cara Hackett. Walaupun cara pemeriksaan pembesaran limpa dapat dilakukan tetapi mempunyai

kelemahan seperti sulitnya perabaan limpa yang konsistensinya lunak pada malaria akut. Kesalahan pemeriksaan sering terjadi bila pemeriksaan dilakukan oleh orang yang belum berpengalaman. Selain itu splenomegali di daerah endemi dapat disebabkan juga oleh penyakit lain antara lain seperti penyakit parasit (kala-azar, skistosomiasis), infeksi (virus, riketsia, bakteri dan jamur), kelainan darah, splenomegali kongestiva, keadaan infiltratif pada limpa dan sindrom splenomegali tropis (TSS). Pembesaran limpa dapat pula terjadi pada keempat jenis malaria, sehingga tidak ditemukan infeksi oleh *plasmodium falciparum* saja, di suatu daerah dengan lebih dari satu jenis spesies plasmodium. Untuk menilai tingkat endemisitas suatu ditentukan berdasarkan angka limpa pada kelompok umur 2-9 tahun.^{28,29}

Angka parasit adalah persentasi penduduk yang dalam darahnya ditemukan parasit malaria terhadap penduduk yang diperiksa darahnya pada suatu saat. Untuk mendapatkan angka parasit yang tepat maka sebaiknya ditetapkan berdasarkan kelompok umur. Angka parasit memberikan data "point prevalence" yang artinya menggambarkan jumlah penderita baru dan lama pada suatu saat. Angka ini diperoleh dengan cara pemeriksaan darah tepi untuk mencari parasit malaria. Walaupun cara pemeriksaan ini mudah dilakukan tetapi mempunyai keterbatasan antara lain tidak selalu dapat mendeteksi parasit dalam darah terutama di daerah hiperendemi dengan parasitemia rendah. Hal ini disebabkan oleh terbentuknya kekebalan pada hospes serta sifat parasit malaria yang berada di sirkulasi darah tepi lebih kurang 4 minggu. Ada anggapan bahwa "angka parasit" tidak menggambarkan keadaan penyakit malaria yang sebenarnya pada populasi yang imun.²⁹

2. Siklus hidup parasit malaria.^{22,30}

Skizogoni dalam hospes perantara (Manusia) : Setelah nyamuk anopheles betina yang mengandung sporozoit menghisap darah manusia, maka sporozoit akan beredar dalam darah selama setengah jam, kemudian masuk ke hati. Didalam sel hati sporozoit akan berubah menjadi tropozoit hati dan akan berkembang menjadi skizon hati yang terdiri 10.000-30.000 merozoit hati, kemudian akan pecah disebut siklus ekso-eritrosit.

Merozoit yang berasal dari skizon yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah dan akan menjadi stadium tropozoit. Stadium ini akan melakukan pembelahan secara aseksual menjadi skizon disebut proses skizogoni. Bila skizon yang berisi merozoit telah matang , maka skizon akan pecah dan merozoit keluar serta menginfeksi sel darah merah lainnya disebut siklus eritrosit.

Setelah 2-3 siklus skizogoni dalam darah maka sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah akan mulai membentuk stadium seksual yang terdiri dari gametosi jantan dan betina.

Sporogoni dalam hoapes definitif (Nyamuk Anopheles betina) : Apabila nyamuk anopheles betina menghisap darah yang mengandung sel gametosit jantan dan betina, maka sel-sel gametosit akan melakukan proses pematangan menjadi sel-sel gamet jantan dan betina yang siap untuk melakukan pembuahan, hasil pembuahan disebut zigot yang akan berkembang menjadi ookinet dan menembus dinding lambung nyamuk kemudian mengalami pematangan menjadi ookista dan berkembang menjadi sporozoit yang akan masuk ke kelenjar ludah nyamuk. Sporozoit ini bersifat infeksius dan siap untuk ditularkan ke manusia.

Pada fase akhir siklus pra-eritrositik yang telah disebutkan diatas, sebagian merozoit yang dilepas oleh skizon-eritrositik masuk kembali kedalam sel parenkim hati, kemudian terjadilah siklus ekso-eritrositik. Siklus ini dapat berlangsung selama beberapa bulan atau tahun dan bisa menyebabkan terjadinya relaps pada malaria vivax dan ovale. Tetapi pada malaria falsiparum dan malariae fase ini tidak terjadi..

3. Manifestasi klinis^{22,30,31}

Gambaran karakteristik dari malaria adalah demam periodik, anemia dan splenomegali. Berat ringan manifestasi klinis malaria tergantung jenis malarianya yaitu malaria tertiana / vivax infeksi yang paling sering (demam tiap hari ke-3), malaria tropika/ falsiparum paling ganas (demam tiap 24-48 jam), malaria quartana/malariae (demam tiap hari ke-4) dan malaria ovale dengan gejala ringan dan sembuh spontan.

Gejala klasik yang sering disebut *trias malaria* secara berurutan adalah periode dingin (mengigil, kulit dingin dan kering, pucat sampai sianosis), periode panas (muka merah, kulit panas dan kering, nyeri kepala, muntah-muntah, penurunan kesadaran dan kejang), periode berkeringat (mulai temporal ke seluruh tubuh)

Anak-anak yang menderita malaria dapat dibagi dalam 2 kelompok yaitu mereka yang sebelumnya tanpa kontak dimana tidak ada atau sedikit imunitas terhadap penyakit dan akan mengalami sakit berat kecuali bila diobati. Kelompok ke dua adalah mereka dengan infeksi berulang sejak lahir dapat bertahan pada awal masa kanak-kanak dan mencapai derajat toleransi tinggi pada sekitar usia 10 tahun, meskipun pertumbuhan dan perkembangannya mengalami gangguan.^{21,24} Di daerah endemis malaria anak yang berusia lebih dari 5 tahun pernah mengalami serangan berulang malaria dan mereka yang

bertahan hidup akan membentuk imunitas parsial. Pada saat remaja dan dewasa mereka akan mengalami parasitemia asimtomatis, yaitu adanya plasmodium dalam darah. ³²

Keadaan anemia lebih banyak dijumpai pada daerah endemis malaria pada anak-anak dan ibu hamil. Beberapa mekanismenya antara lain ialah : Pengrusakan eritrosit oleh parasit, hambatan eritropoiesis, hemolisis karena proses *complement mediated immune complex*, eritrofagositosis dan penghambatan pengeluaran retikulosit.

Pembesaran limpa (splenomegali) sering dijumpai pada penderita malaria, limpa akan teraba setelah 3 hari dari serangan akut, limpa menjadi bengkak, nyeri dan hiperemis, limpa menghapuskan eritrosit yang terinfeksi melalui perubahan metabolisme, antigenik dan *rheological* dari eritrosit yang terinfeksi. ²²

C. Kekebalan terhadap malaria

Kekebalan alamiah terhadap malaria sebagian besar merupakan mekanisme non-imunologis berupa kelainan genetik pada eritrosit atau hemoglobin (Hb). Haldane menyatakan tingginya angka kejadian kelainan-kelainan genetik Hb tertentu di daerah endemis malaria mungkin merupakan tanggapan alamiah dalam upaya memberi perlindungan terhadap malaria. ^{33,34}

Kekebalan alamiah antara lain : HbS (sickle cell trait), HbC, Hb E, Thalasemia, Defisiensi G6PD, Ovalositosis herediter dan lain-lain. ²²

Imunitas Non-spesifik merupakan efektor pertama dalam memberikan perlawanan terhadap infeksi, terutama dilaksanakan oleh beberapa sel sistem imun dan sitokin serta limpa. **Makrofag dan monosit**, merupakan sel efektor penting dalam perlindungan terhadap malaria. bekerja melalui beberapa cara yaitu fagositosis terhadap

plasmodium, mensekresi sitokin guna mengaktifkan makrofag lainnya, mensekresi interleukin-12(IL-12) untuk merangsang sel *natural killer* (NK cell) untuk menghasilkan sitokin interferon- γ (IFN- γ), dan yang penting adalah sebagai sel penyaji kepada limfosit T. Kemampuan fagositosis dan spesifisitas makrofag dapat ditingkatkan oleh sitokin yang dihasilkan sel limfosit T *helper* yaitu IFN- γ dan IL-2.^{34,35,36} **Leukosit polimorfonuklear (PMN)/Neutrofil**, Neutrofil bekerja dengan cara fagositosis langsung terhadap parasit. Aktifitasnya akan meningkat jika dirangsang oleh sitokin IFN- γ dan TNF- α yang dihasilkan oleh makrofag dan limfosit T *helper*. Neutrofil dan fagositik lainnya membunuh parasit dengan cara mengeluarkan radikal bebas baik yang *O2 dependent* seperti superoksida ataupun yang *O2 independent* seperti nitrit oksida.³⁵ **Sitokin**, TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 dan IL-12 adalah sitokin yang berperan aktif menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), atau berfungsi sebagai faktor pertumbuhan bagi sel-sel efektor sistem imun lainnya.^{33,34} **Komplemen**, Protein ini bekerjasama dengan antibodi untuk mengopsonisasi eritrosit yang terinfeksi parasit, karenanya kadarnya akan menurun sesuai dengan beratnya penyakit. Pada malaria komplemen terutama diaktifkan secara jalur klasik.^{34,37} **Sel NK**, sel ini mempunyai fungsi fagositosis eritrosit yang terinfeksi parasit. Aktifitasnya akan diperkuat oleh sitokin IL-2 dan IFN- γ serta antibodi melalui mekanisme ADCC (*Antibody dependent cellular cytotoxicity*).³⁶ **Limpa**, Organ ini diduga merupakan tempat utama dan terpenting dalam perlindungan terhadap malaria. Limpa mempunyai beberapa fungsi yaitu : tempat filtrasi eritrosit yang terinfeksi parasit, filtrasi eritrosit yang mengalami deformitas dan eritrosit yang terikat dengan antibodi beserta komplemen untuk selanjutnya dirusak oleh makrofag. selain itu limpa juga tempat untuk mempertemukan antigen parasit dengan sistem imun untuk

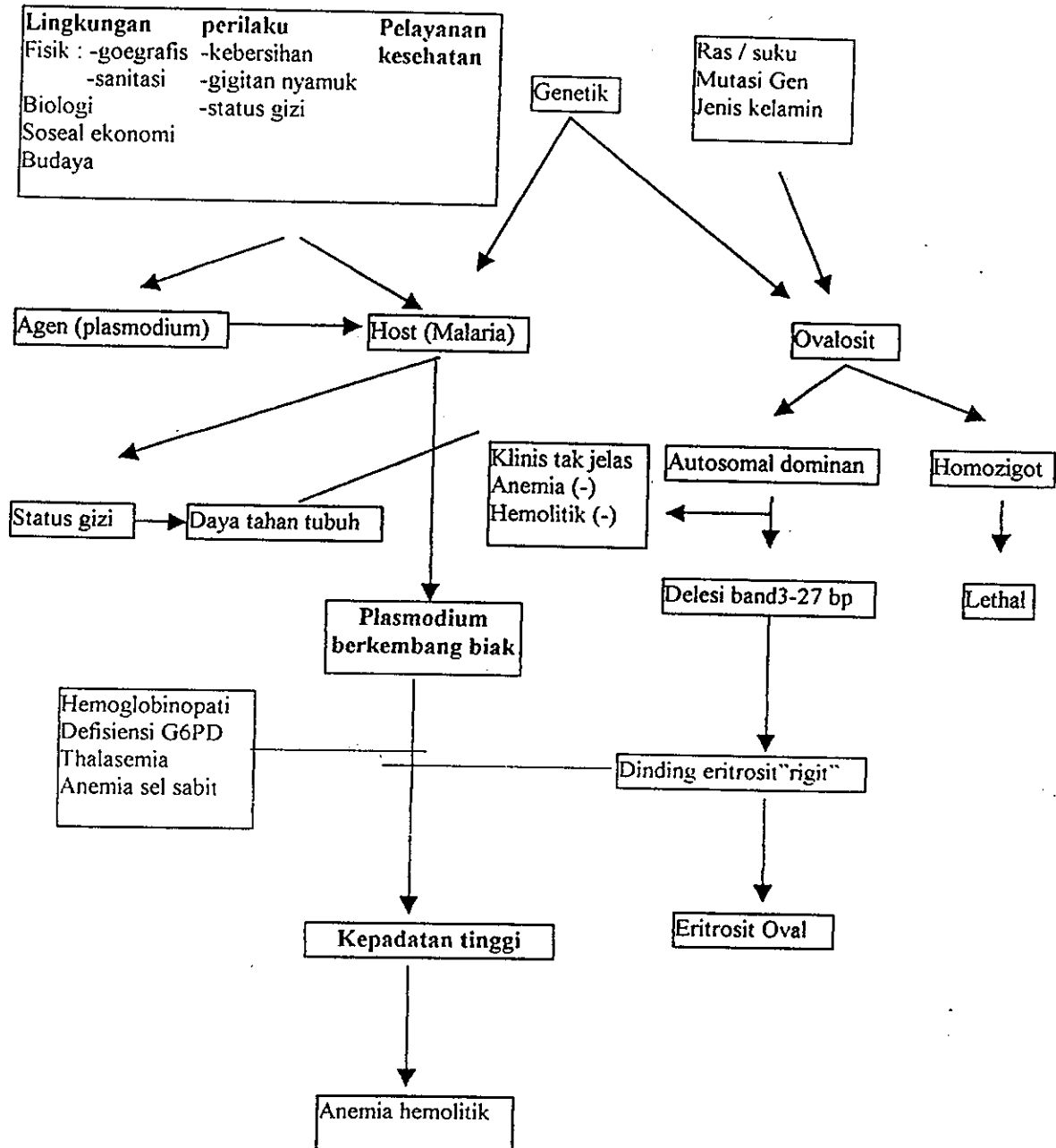
menentukan komponen imunitas mana yang diaktifkan misal pengaktifan subset limfosit Th1 atau Th2.³⁸

Imunitas spesifik, Tanggapan terhadap infeksi malaria mempunyai beberapa ciri khusus yaitu *spesies* spesifik, *strain* spesifik dan spesifik terhadap stadium siklus parasit. *spesies* spesifik. Ternyata penderita yang pernah terinfeksi *p. vivax* masih dapat terinfeksi *p. falsiparum* namun tahan terhadap infeksi ulang *p. vivax*. Hal ini menunjukkan bahwa imunitas terhadap malaria bersifat *spesies* spesifik. Namun infeksi *p. vivax* dimasa kanak-kanak akan menimbulkan respon imun yang kelak akan dapat melindungi terhadap malaria berat jika terinfeksi *p. falsiparum*.³⁹ **Strain/Varian spesifik.** Seorang yang sudah imun di suatu daerah endemis masih dapat jatuh sakit bila ia pergi ke daerah endemis lainnya karena disini dia tidak imun terhadap *stain-stain* plasmodium di daerah baru tersebut.³⁸ **Spesifik terhadap stadium siklus hidup parasit (*stage spesifik*).** Imunitas pada stadium aseksual ekstraeritrosit berbeda dengan stadium eritrosit, demikian pula dengan stadium seksual. Kekebalan terhadap stadium sporozoit atau merozoit tidak memberi kekebalan terhadap stadium gametosit, demikian pula sebaliknya. *stage spesifik* ini timbul karena parasit menghasilkan antigen yang berbeda-beda pada masing-masing siklus yang selanjutnya akan merangsang produksi bermacam-macam antibodi spesifik atau mengaktifkan komponen imunitas seluler.³³ Diperkirakan pada fase aseksual saja terdapat lebih dari 2000 antigen.

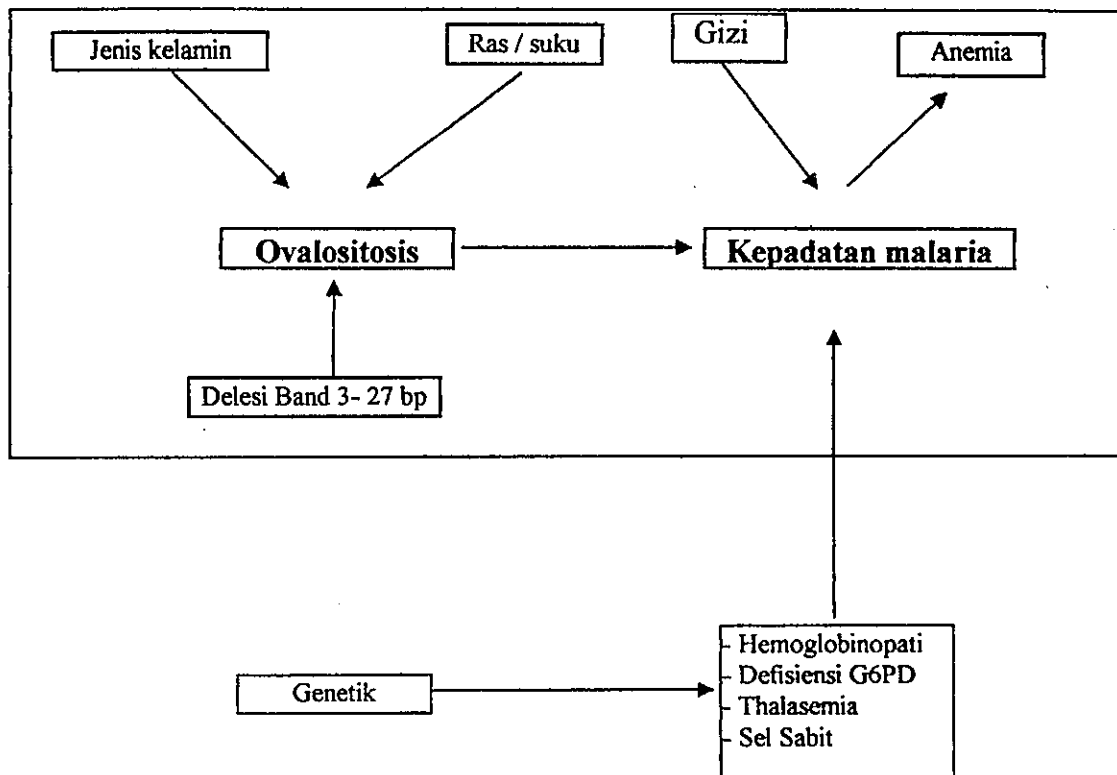
Ciri Imunitas Daerah Endemis. Pada penduduk daerah endemis stabil dimana penularan berlangsung terus menerus dan berat sepanjang tahun umumnya asimtomatik walaupun didapati parasit di dalam darahnya. Di daerah ini jarang didapati infeksi pada bayi beberapa bulan setelah lahir karena adanya transfer antibodi transplasental dari

ibunya yang dapat mencegah infeksi, dan karena darah bayi masih banyak mengandung hemoglobin F yang kurang menguntungkan bagi pertumbuhan parasit. Setelah itu anak sangat peka terhadap infeksi dan mudah timbul malaria berat hingga banyak terjadi kematian anak umur 1 sampai 4 tahun. Sesudahnya infeksi berlangsung lebih ringan karena telah terbentuk imunitas dan menginjak dewasa umumnya infeksi asimptomatik. Di daerah endemis dikenal bentuk-bentuk imunitas seperti imunitas anti parasit, imunitas anti toksin dan lain-lain.³⁶

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



HIPOTESIS

Hipotesis nol : Tidak ada hubungan ovalosytosis dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria.

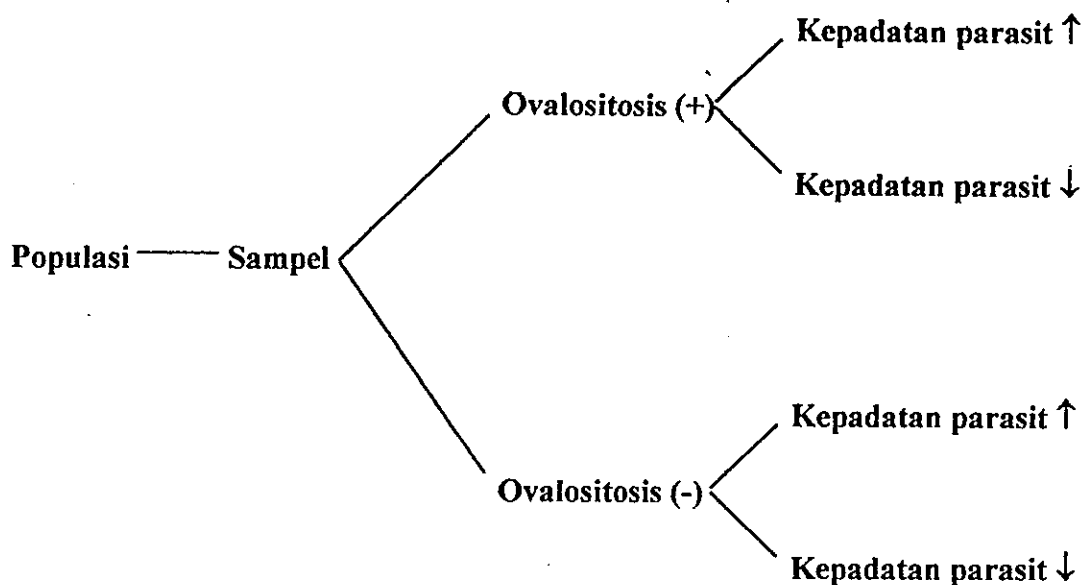
Hipotesis alternatif : Ada hubungan ovalosytosis dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah endemis malaria

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis Penelitian : deskriptif analisis

B. . Rancangan Penelitian



C. Ruang lingkup penelitian

Daerah penelitian ditetapkan berdasarkan hasil surveillance tahun 2002 yaitu di Sekolah Dasar yang termasuk daerah endemis malaria tinggi dengan HIA (*High Incidence area*) < 50 per mil yaitu pada Sekolah Dasar termasuk dalam wilayah kerja Puskesmas Waingapu, Kanibaru dan Melolo Kabupaten Sumba Timur Propinsi Nusa Tenggara Timur. Kabupaten Sumba Timur merupakan salah satu dari 13 Kabupaten di Nusa Tenggara Timur dengan luas wilayah 7000,5 km² , dengan batas wilayah : sebelah

utara dengan selat Sumba, selatan dengan lautan Indonesia, Timur dengan laut Sabu dan Barat dengan Kabupaten Sumba Barat. Secara geografis Kabupaten sumba Timur terletak antara 199,45% bujur timur dan 120,52% bujur barat serta 9,6%-10,20% lintang selatan. Terdiri 4 pulau yaitu pulau sumba bagian timur, pulau Salura, pulau Mengkudu dan pulau Kotak. Pulau Mengkudu dan pulau Kotak sampai saat ini tidak ada penghuninya.

D. Waktu Penelitian

Penelitian telah dilakukan pada bulan Januari 2003. Penetapan waktu penelitian berdasarkan pola perkembangan penyakit malaria.

E. Populasi dan Sampel Penelitian

Besarnya sampel dihitung berdasarkan estimasi resiko relatif pada penelitian perkiraan populasi tunggal dengan rumus $n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{X_a - X_o}$. Derajat kemaknaan 100 (1- α)%. Prevalensi anak usia sekolah dengan ovalositosis yang terpapar malaria belum diketahui. Simpangan baku pada kelompok adalah $S = 50$ dengan tingkat ketepatan solut dari beda nilai rerata adalah $X_a - X_o = 20$. Derajat kemaknaan ditentukan 95%, kesisi relatif 5% ($Z_{\alpha} = 1,960$), power 90% ($Z_{\beta} = 1,282$), maka besar sampel adalah :

$$\text{Rumus : } n = \left\{ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{X_a - X_o} \right\}$$

n : besar sampel

S : simpangan baku pada kelompok

$X_a - X_o$: beda nilai rerata

Z_{α} : Nilai baku untuk tingkat kesalahan α

$Z\beta$: Nilai baku untuk besar sampel besar power β

Menurut rumus, maka jumlah sampel yang diperlukan 65 anak.

Cara pemilihan sampel anak usia sekolah dengan ovalositosis berdasarkan proporsi pada daerah endemis tinggi, HIA > 50 per mil. Bila ditemukan kasus ovalositosis kurang dari perhitungan besar sampel, maka seluruh kasus akan diikutkan dalam penelitian.

F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi :

1. Anak usia sekolah di Kabupaten Sumba Timur
2. Penduduk asli, bukan pendatang
3. Tidak bepergian paling sedikit dalam masa penelitian

Kriteria Eksklusi

1. Pindah sekolah / pindah rumah sehingga tidak dievaluasi
2. Anak positif hemoglobinopati lain : *G6PD*, *Thalasemia* dan *Sickle sel anemia*.

G. Pengumpulan Data

1. Kuesener data dasar
2. Sediaan preparat darah apus tipis dan tebal
3. Hasil skrining penghapusan 27 bp dalam Gen 3 dengan metode PCR
4. Hasil pemeriksaan Ovalositosis

H. Definisi Operasional

- Kriteria diagnosis ovalositosis : Bila ditemukan eritrosit berbentuk oval,

ukuran panjang dibanding lebar lebih dari dan kurang dari 2 dalam 500 eritrosit ditemukan > 50% eritrosit berbentuk oval.

- anemia bila kadar hemoglobin kurang dari 12 gram % (WHO 1971 untuk anak usia 6-14 tahun)
- Kepadatan parasit malaria dihitung berdasarkan jumlah parasit seksual (stadium parasit) dibagi jumlah lapangan pandang yang diperiksa. Metode semikuantitatif untuk hitung parasit (*parasit count*) pada sedimen darah (SD) tebal adalah sebagai berikut :

- : SD negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 lapangan pandang)
- + : SD positif 1 (ditemukan 1 – 10 parasit / 100 lapangan pandang)
- ++ : SD positif 2 (ditemukan 11 – 100 / 100 lapangan pandang)
- +++ : SD positif 3 (ditemukan 1 – 10 parasit / 1 lapangan pandang)
- ++++ : SD positif 4 (ditemukan 11 – 100 parasit / lapangan pandang)

* Kepadatan tinggi bila didapatkan hasil +3 atau lebih

- Suku Non Sumba adalah suku Flores, Timor, Sabu dan suku Jawa.
- Delesi kromosom adalah dengan metode PCR didapatkan adanya kelainan pada protein band 3 delesi 27-bp membran eritrosit.

I. Bahan dan Cara

- Data yang memenuhi kriteria inklusi dicatat dengan kuesioner dasar yang meliputi data dasar dan pohon keluarga (pedigree). Dilakukan pemeriksaan antropometri (umur, jenis kelamin, Berat Badan(BB), Tinggi Badan(TB), Lingkar Lengan Atas (LLA) dan TCF) dan data prestasi belajar (nilai raport) serta dilakukan pemeriksaan kesehatan tanpa memandang adanya *induce* pada anak tersebut (dilakukan pada anak

yang sehat maupun yang sakit malaria), namun bila sampel mengalami serangan malaria dalam waktu penelitian, gejala klinis tetap dicatat pada lembaran pemantauan (kuesioner).

- Penelitian dibantu guru sekolah, bidan desa, perawat puskesmas dan petugas laboratorium untuk pengambilan sampel darah.
- Pengambilan sampel darah dilakukan saat kunjungan pertama kali sampel darah untuk malaria dibuat sediaan darah tipis dan darah tebal. Sediaan darah tipis difiksasi dengan metanol selama 2 menit setelah kering kemudian diberi larutan giemsa selama 20 menit (dengan perbandingan 10cc larutan buffer (aquadest) dan 1 cc larutan giemsa, kemudian dicuci dengan air yang mengalir dan dikeringkan. Sediaan darah tebal tidak difiksasi, langsung diberi larutan giemsa selama 20 menit, kemudian dicuci dengan air yang mengalir dan dikeringkan. Untuk uji kappa terhadap hasil pemeriksaan kepadatan parasit malaria, preparat darah tipis dan tebal kami konfirmasi dengan pemeriksaan oleh petugas laboratorium pusat penelitian dan pengendalian penyakit malaria di Salatiga, Jawa Tengah. Untuk pemeriksaan ovalositosis dengan mikroskop cahaya, pemeriksaan ovalositosis menggunakan pembesaran lensa objektif 100 kali, pada zona V (lima), pada zona V ini bentuk eritrosit utuh, tidak saling tumpang tindih. Eritrosit yang berbentuk oval dianggap sebagai ovalositik, sedang sel bentuk lainnya/ rusak tidak dihitung. Eritrosit berbentuk oval apabila diameter panjang lebih dari ukuran lebar tetapi tidak lebih dari 2 kalinya. Hasil penilaian darah hapus untuk menentukan ovalositosis dikelompokkan menjadi 2 (dua) kelompok yaitu kurang dari 50% sebagai kelompok tidak (Non) ovalositosis dan kelompok lebih dari 50% sebagai kelompok ovalositosis.

Ovalositosis juga dikelompokkan 3 (tiga) kelompok, ovalositosis 25% - 50%, ovalositosis 50%-70% dan kelompok ovalositosis lebih dari 70%. Dilakukan persentase eritrosit yang berbentuk oval terhadap 500 eritrosit. Pemeriksaan ovalositosis kami konfirmasi dengan hematologist Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

- Pada sampel positif menderita malaria selama pemantauan diberikan terapi.
- Pemeriksaan skrining terhadap penghapusan 27 bp dalam Gen 3 dilakukan dengan metode PCR. Prinsip reaksinya adalah menggandakan segmen DNA spesifik dari eritrosit. Ada 3 tahap reaksi dalam teknik PCR yaitu tahap denaturasi, *annealing* dan polimerisasi. Tahap denaturasi adalah tahap pemisahan DNA untai ganda menjadi segmen DNA untai tunggal. *Annealing* yaitu menyatukan DNA untai tunggal dari sampel dengan primer DNA spesifik dari eritrosit target. Terakhir adalah ekstensi atau polimerisasi yang berfungsi memperbanyak DNA untai ganda yang terbentuk pada tahap *annealing* menjadi ribuan kali lebih banyak dengan katalisator enzim polimerase.³⁷ Dengan pemeriksaan Polymerase Chain Reaction (PCR) dapat diketahui secara pasti bahwa penderita Ovalositosis mengalami delesi 27 pasangan basa pada kodon 400-408 dari protein band 3 (anion Exchange protein 1 = EA 1) pada membran eritrosit dan substitusi lisin menjadi glutamin pada kodon 56. Disamping itu dengan PCR juga diketahui bahwa sifat pewarisan adalah autosomal dominan. Bentuk heterozigot akan menyebabkan ovalositosis, sedangkan bentuk homozigot tidak pernah ditemukan, diperkirakan meninggal saat dalam kandungan.³

J. Analisa Data

- Sampel dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, asal suku, status gizi (status anemia).
- Analisa data dengan menggunakan Chi - square SPSS 10.5

K. Keterbatasan dalam Penelitian

1. Penelitian ini hanya untuk mengetahui hubungan ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria dalam kurun waktu singkat. Sedangkan faktor lain penyebab malaria dianggap sama untuk masing-masing kelompok.
2. Kemungkinan nantinya jumlah sampel lebih sedikit dari jumlah sampel yang seharusnya dalam mencari hubungan kemaknaan.
3. Seharusnya pada awal penelitian sampel harus bebas dari penyakit malaria (klinis dan laboratorium), namun hal ini sulit dilakukan pada daerah endemis malaria.
4. Tidak semua ditindaklanjuti sehubungan dengan jarak, waktu, tenaga serta biaya yang sangat terbatas.

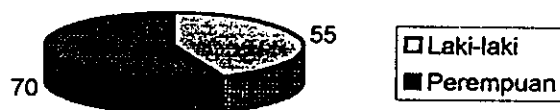
BAB IV

HASIL PENELITIAN

Gambaran deskriptif sampel

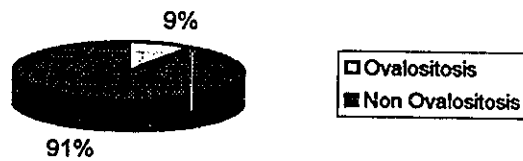
Gambaran deskriptif untuk melihat besarnya proporsi masing-masing variabel bebas berdasarkan tingkatan yang diduga berhubungan dengan ovalositosis dan kasus malaria pada subyek penelitian.

Pada penelitian ini didapatkan 125 sampel anak usia sekolah dasar kelas IV dan kelas V dengan distribusi usia pada sampel penelitian antara 98 bulan (8 tahun 2 bulan) sampai 168 bulan (14,0 tahun) dengan rata-rata usia adalah 138,8 bulan (11 tahun 4 bulan).



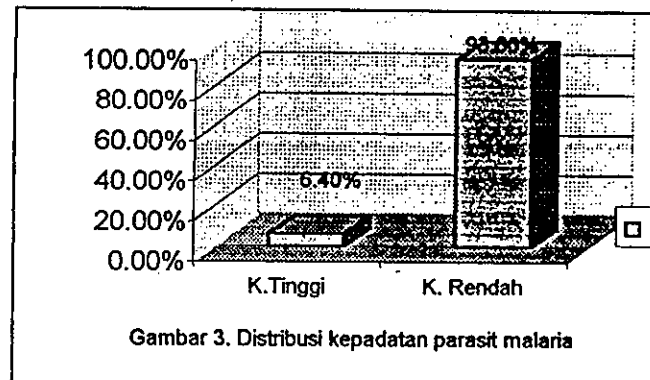
Gambar 1. Distribusi jenis kelamin

Berdasarkan distribusi jenis kelamin sampel adalah 55 anak laki-laki (44,0%) dan 70 anak perempuan (56%). Berdasarkan data kependudukan di Kabupaten Sumba Timur tahun 2001, didapatkan anak yang berumur kurang dari 14 tahun yang laki-laki 49,7% dan perempuan 50,3%.



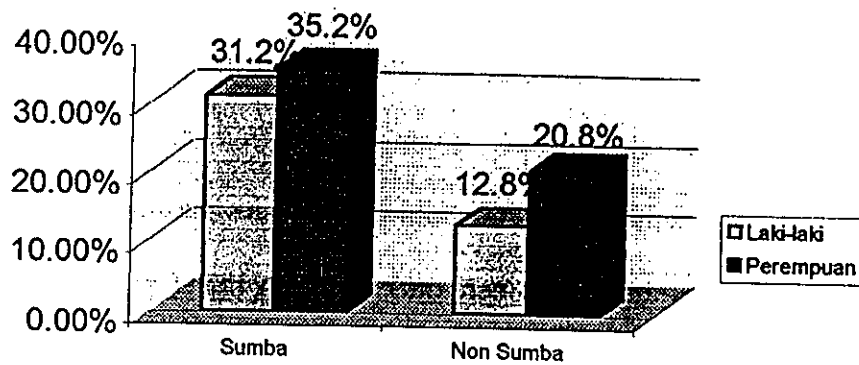
Gambar 2. Distribusi Ovalosytosis

Ovalosytosis dengan menggunakan kriteria menurut Amato dan Booth dengan mengambil batasan lebih besar dari 50% pada pemeriksaan preparat darah apus didapatkan kelompok ovalosytosis ada 11 sampel (8,8%) dan kelompok non ovalosytosis 114 sampel (91,2%).



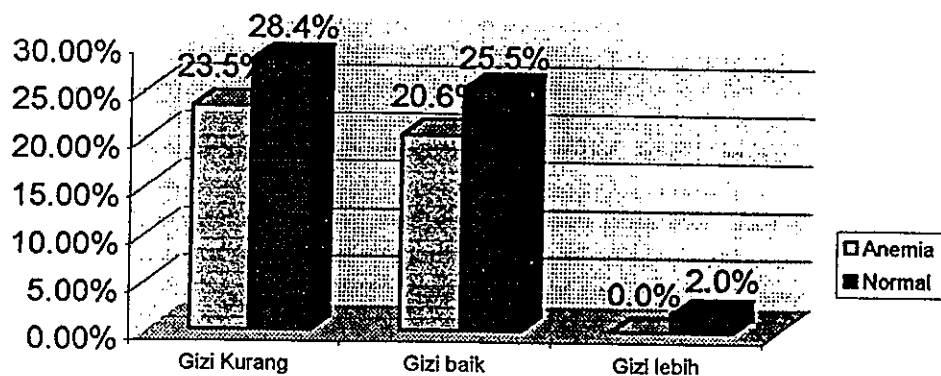
Gambar 3. Distribusi kepadatan parasit malaria

Gambar 3.menunjukkan distribusi kepadatan parasit malaria didapatkan kepadatan parasit tinggi ada 8 sampel (6,4%) dan kepadatan parasit rendah 117 sampel (93,6%).



Gambar 4. Distribusi Asal suku berdasar jenis kelamin

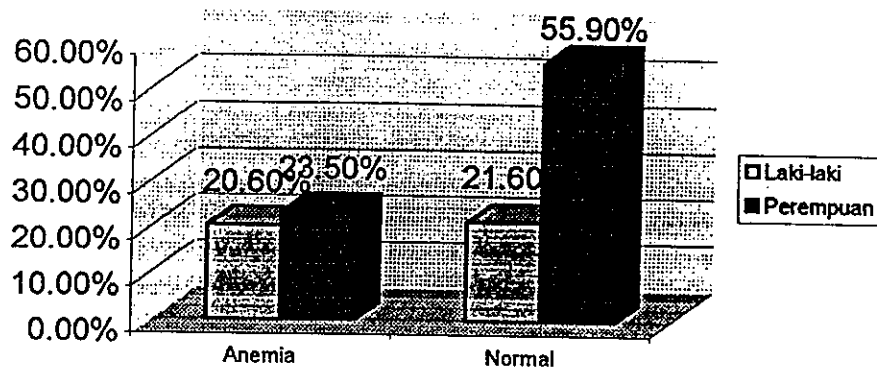
Dari sampel 125 anak yang berasal dari Sumba 83 anak (66,4%) dan dari suku Non-Sumba 42 anak (33,6%) yang termasuk Non-Sumba adalah suku flores, Timor, Sabu dan Jawa. Dari 83 anak suku Sumba laki-laki berjumlah 39 anak (31,2%) dan perempuan 44 anak (35,2%) sedangkan suku Non Sumba laki-laki 16 anak (12,8%) dan perempuan 26 anak (20,8%)



Gambar 5. Distribusi Status gizi berdasar kadar hemoglobin

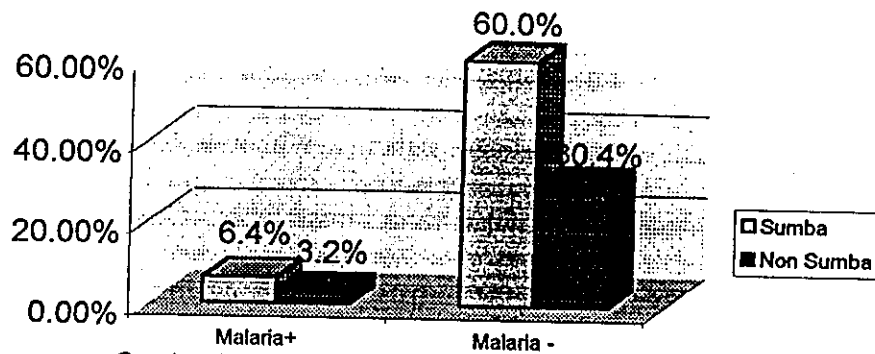
Sejumlah sampel 125 yang diperiksa status gizinya terdapat gizi kurang sebanyak 68 anak (51,9%), 55 anak dengan gizi baik (46,1%) dan gizi lebih ada 2 anak (2,0%). Dari 125 sampel yang telah diperiksa status gizinya hanya 102 sampel yang dapat

diperiksa kadar hemoglobinya dan terdapat 53 sampel gizi kurang didapatkan anak yang anemia 24 anak (23,5%) dan yang tidak anemia 29 anak (28,4%), 49 anak dengan gizi baik yang mengalami anemia 21 anak (20,6%) dan yang tidak anemia 26 anak (25,5%), sedangkan gizi lebih untuk sampel ini tidak didapatkan anemia.



Gambar 6. Distribusi kadar hemoglobin berdasar jenis kelamin

Dari 125 sampel hanya didapatkan hasil 102 sampel kadar hemoglobin karena adanya kerusakan sampel darah yang rusak sejumlah 23 anak dan didapatkan kasus anemia 45 anak (36%) dengan kadar Hemoglobin dibawah 12 gr % (anemia) dan 57 anak (45,6%) dengan kadar hemoglobin diatas 12 gr%. Dari 45 anak yang anemia diderita oleh anak laki-laki sejumlah 21 anak (20,6%) dan anak perempuan 24 anak (23,5%), sedang yang tidak anemia laki-laki 22 anak (21,6%) dan perempuan 35 anak (34,3%).



Gambar 7. Distribusi adanya plasmodium berdasar asal suku

Dari pemeriksaan preparat hapus darah tebal didapatkan malaria positif 12 sampel (9,6%) dan malaria negatif terdapat 113 sampel (90,4%). Dan bila dengan pemeriksaan kepadatan malaria yang dibedakan dengan pemeriksaan kepadatan tinggi bila didapatkan hasil + 3 dari hasil sampel yang diperiksa didapatkan sampel dengan kepadatan tinggi 8 sampel (6,4%) dan kepadatan rendah 117 sampel (93,6%) yang dapat dibedakan dari jenis plasmodiumnya dari kepadatan tinggi yang positif dengan plasmodium falsiparum ada 7 sampel (5,6%) dan yang plasmodium vivax ada 5 sampel (4,0%)

Tabel 1. Hubungan Ovalositosis dengan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Eritrosit		Total
	Ovalositosis	Normal	
Laki-laki	7 (42,1%)	48 (42,1%)	55 (44,0%)
Perempuan	4 (36,4%)	66(57,9%)	70 (56,0%)
Total	11 (100,0%)	114 (100,0%)	125 (100,0%)

Ovalositosis pada laki-laki didapatkan 7 sampel (63,6%) dan yang non ovalositosis 48 sampel (42,1%) ini lebih banyak bila dibandingkan dengan perempuan sampel yang ovalositosis ada 4 (36,4%) dan yang non ovalositosis 66 (57,9%). Menurut statistik bila dihubungkan jenis kelamin terhadap ovalositosis tidak berbeda secara bermakna antara laki-laki dan perempuan dengan $p=0.291$ ($p>0.05$). PR 2.406, CI 95% (0.667 – 8.685)

Tabel 2. Hubungan Ovalositosis dengan Suku / Etnis

Suku / Etnis	Eritrosit		Total
	Ovalositosis	Normal	
Sumba	8 (8,4%)	75 (91,6%)	83 (100,0%)
Non Sumba	3 (9,5%)	38 (90,5%)	42(100,0%)
Total	114 (91,2%)	114 (91,2%)	125 (100,0%)

Pada suku sumba yang jumlahnya 83 didapatkan ovalositosis 8 sampel (8,4%) dan yang non ovalositosis 75 sampel (91,6%), sedangkan suku Non sumba yang berjumlah 42 didapatkan ovalositosis 3 sampel (9,5%) dan yang non ovalositosis 39 sampel (90,5%). Bila dilihat dari tabel ovalositosis antara suku Sumba dan Non Sumba berbeda jauh yaitu 8 sampel dan 3 sampel tetapi apabila diperbandingkan dengan non ovalositosis suku Sumba dan Non Sumba juga berbeda jauh sehingga prosentasi yang didapatkan tidak berbeda jauh 8,4% dan 9,5%. Apabila dihitung secara statistik ovalositosis terhadap suku/ etnis didapatkan tidak berbeda secara bermakna antara suku sumba dan non sumba dengan $p=0,896$ ($p>0,05$) dengan PR 1.387, CI 95% (0.348-5.524).

Tabel 3. Hubungan Ovalositosis dengan Kadar hemoglobin

Kadar Hemoglobin	Eritrosit		Total
	Ovalositosis	Normal	
Anemia	3 (37,5%)	42 (44,7%)	45 (44,1%)
Normal	5 (62,5%)	52 (55,3%)	57 (55,9%)
Total	8 (100,0%)	94 (100,0%)	102 (100,0%)

Missing : 23 karena sampel darah rusak

Dari sampel 102 anak yang dapat diperiksa kadar hemoglobinnya didapatkan 8 ovalositosis yang mengalami anemia 3 anak (37,5%) anemia dan 5 anak (62,5%) tidak anemia dan yang kelompok non ovalositosis 42 anak (44,7%) mengalami anemia serta 52 anak (55,3%) tidak anemia. Secara statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara ovalositosis dengan kadar hemoglobin $p=0,983$, PR :0.743, CI95% (0.168 – 3.290).

Tabel 4. Hubungan Ovalositosis dengan Kelainan Kromosom

Kelainan Kromosom	Eritrosit		Total
	Ovalositosis	Normal	
Delesi band 3-27 bp	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100,0%)
Tanpa delesi band 3-27 bp	0 (0,0%)	110 (100,0%)	110 (100,0%)
Total	11 (8,8%)	114 (91,2%)	125 (100,0%)

Pada tabel diatas didapatkan dari 125 sampel yang diperiksa kelainan kromosomnya dengan metode PCR dengan cara pemeriksaan protein band-3 27-bp ada

pada membran eritrosit, didapatkan delesi protein band-3 27-bp ada 15 sampel (12,0%) dan yang tanpa delesi 110 sampel (88,0%). Dari 15 sampel delesi kromosom yang bermanifestasi ovalositosis 11 sampel (64,7%) dan yang 4 sampel (26,7%) normal. Bila dihubungkan secara statistik didapatkan hubungan yang bermakna dengan $p= 0.001$ ($p<0.05$) PR 0.267, CI 95% (0.115 – 0.617).

Tabel 5. Hubungan ovalositosis dengan jenis plasmodium

Plasmodium	Kelainan kromosom		Total
	Delesi	Tanpa delesi	
Falsiparum	0 (0%)	7 (6,1%)	7 (5,6%)
Vivax	0(0%)	5 (4,4%)	5 (4,0%)
Negatif	11 (100,0%)	102 (89,5%)	113 (90,4%)
Total	11 (100,0%)	114 (100,0%)	125 (100%)

Dari 11 sampel ovalositosis dalam preparat darah apusnya didapatkan tidak adanya plasmodium falsiparum, juga tidak didapatkan plasmodium vivax. 11 sampel dengan plasmodium negatif semuanya pada eritrosit bentuk oval, dari 114 sampel non ovalositosis didapatkan plasmodium falsiparum 7 sampel (6,1%) dan plasmodium vivax 5 sampel (4,4%). Tidak ada hubungan yang bermakna antara kelainan kromosom dengan jenis plasmodium $p=0,527$.

Tabel 6. Hubungan Ovalositosis dengan didapatkannya plasmodium

	Eroitosit		Total
	Ovalosit	Non Ovalosit	
Malaria positif	0 (0,0%)	12 (10,5%)	12 (9,6%)
Malaria negatif	11 (100,0%)	102 (89,5%)	113 (90,4%)
Total	11 (100,0%)	114 (100,0%)	125 (100,0%)

Dari tabel 6. diatas menunjukkan anak dengan ovalositosis semuanya menyebar pada malaria negatif 11 sampel (100,0%) Tidak didapatkan kelainan ovalositosis yang didapatkan adanya parasit malaria. 12 sampel (10,5%) malaria positif semuanya pada non ovalositosis, dari statistik dihasilkan tidak bermakna $p > 0.05$ ($p=0.551$, PR : 1.108 dengan CI 95% (1.043-1.177).

Tabel 8. Hubungan Kepadatan Parasit malaria dengan Kadar hemoglobin

Kadar hemoglobin	Kepadatan Parasit		Total
	Kepadatan Tinggi	Kepadatan Rendah	
Anemia	7 (87,5%)	38 (40,4%)	45 (44,1%)
Normal	1 (12,5%)	56 (59,6%)	57 (55,9%)
Total	8 (100,0%)	94 (100,0%)	102 (100,0%)

Pada 125 sampel yang diperiksa kepadatan parasit tinggi 8 sampel (6,4%) dan kepadatan rendah 117 sampel (93,6%). Dari 125 sampel diperiksa kadar hemoglobin

Tabel 9. Hubungan kepadatan parasit malaria dengan status gizi

Status Gizi	Kepadatan parasit malaria		Total
	Kepadatan tinggi	Kepadatan rendah	
Gizi kurang	5 (62,5%)	63 (53,8%)	68 (54,4%)
Gizi baik	2 (25,0%)	53 (45,3%)	55 (44,0%)
Gizi lebih	1 (12,5%)	1 (0,9%)	2 (1,6%)
Total	8 (100,0%)	117 (100,0%)	125 (100,0%)

Kepadatan parasit tinggi yang kepadatan gizi kurang 5 sampel (62,5%), gizi baik 2 sampel (25,0%) dan gizi lebih 1 (12,5%). Sedangkan pada kepadatan rendah kepadatan gizi kurang 63 sampel (53,8%), gizi baik 53 sampel (45,3%) dan gizi lebih 1 sampel (0,9%). Hubungan Kepadatan parasit malaria dengan status gizi didapatkan hubungan yang tidak bermakna $p = 0.151$ ($p > 0.05$)

hanya 102 dimana yang 23 sampel darah rusak. Sampel dengan kepadatan parasit tinggi yang mengalami anemia 7 sampel (87,5%) dan yang tidak anemia 1 sampel (12,5%). Sedang yang kepadatan rendah mengalami anemia 38 (40,4%) dan yang tidak anemia 56 sampel (59,6%). Kepadatan malaria didapatkan hubungan yang bermakna dengan anemia $p=0.028$ ($p<0,05$) dengan PR 10.316, CI95% (1.219-87.276)

Tabel 8. Hubungan Ovalositosis dengan Kepadatan Malaria

Kepadatan malaria	Ovalositosis		Total
	Ovalositosis	Non ovalositosis	
Kepadatan tinggi	0 (0,0%)	8 (7,0%)	8 (6,4%)
Kepadatan rendah	11 (100,0%)	106 (93,0%)	117 (93,6%)
Total	11 (100,0%)	114 (100,0%)	125 (100,0%)

Hasil tabel 8. dapat dilihat tidak ditemukannya kepadatan parasit malaria yang tinggi pada ovalositosis, semua ovalositosis dengan kepadatan yang rendah. Penderita Non ovalositosis didapatkan kepadatan malaria tinggi 8 sampel (7,0%) dan yang kepadatannya rendah 106 sampel (93,0%). Semua ovalositosis didapati kepadatan rendah, semua ovalositosis juga malaria negative dan semua ovalositosis tidak didapatkan adanya plasmodium didalam darahnya. Apabila dihubungkan secara statistik antara kepadatan malaria dan ovalositosis didapatkan $p=0,792$ ($p>0,05$) tidak bermakna.

BAB V

PEMBAHASAN

Analisa dua variabel dilakukan dengan perhitungan statistik terhadap variabel bebas yang diduga berhubungan dengan ovalositosis dan kepadatan malaria pada subyek penelitian. Perhitungan statistik mempergunakan komputer dengan program statistik SPSS 10.0 for windows menggunakan Regresi logistik untuk menghitung resiko relatif dari setiap variabel bebas.

Penelitian ini dilakukan pada daerah endemis malaria mengambil lokasi di daerah dataran rendah (pesisir), seperti yang pernah dilakukan (Amato, dkk 1977) meneliti tentang ovalositosis yang diperkirakan transmisinya sangat tinggi di daerah dataran rendah.¹

Berdasar sebaran jenis kelamin dari sampel 125 yang berjenis laki-laki 55 anak (44,0%) dan perempuan 70 anak (56%) dan kesemuanya anak tersebut berusia kurang dari 14 tahun, bila disesuaikan dengan data kependudukan di Kabupaten Sumba timur pada tahun 2001 pada anak usia kurang dari 14 tahun yang berjenis laki-laki 49,7% dan perempuan 50,3%. Perbedaan persentasi laki-laki yang bersekolah berdasarkan data lebih sedikit dibandingkan perempuan, hal ini dimungkinkan karena pada anak laki-laki dari kecil sudah diajak membantu pekerjaan orang tuanya.

Distribusi asal suku berdasarkan jenis kelamin, sampel yang bersuku Sumba 83 anak (66,4%) dan suku Non Sumba (Flores, Timor, Sabu dan Jawa) 42 anak(33,6%). Dari 83 anak suku sumba yang berjenis kelamin laki-laki 39 anak (31,2%) dan perempuan 44 anak (35,2%), sedangkan suku Non Sumba yang berjenis laki-laki 16 anak (12,8%) dan

perempuan 26 anak (20,8%).

Dari 125 sampel yang diperiksa, hanya dapat diperiksa kadar hemoglobin 102 sampel sedangkan 23 sampel darah mengalami kerusakan. Kadar hemoglobin dikatakan anemia sesuai WHO 1971 bila kadar hemoglobin anak usia 6 – 14 tahun kurang dari 12. Kasus anemia didapatkan 45 anak (36%) dan yang tidak anemia 57 anak (45,6%). Distribusi status gizi terhadap kadar hemoglobin, dihasilkan anak dengan gizi kurang berjumlah 68 anak (51,9%) sedangkan yang mengalami anemia 24 anak (23,5%). Gizi baik ada 55 anak (46,1%) sedangkan yang mengalami anemia 21 anak (20,6%). Dari data tersebut tidak didapatkan perbedaan jauh gizi baik dan anemia dengan gizi kurang dan anemia. Hal ini karena tidak diketahui jenis anemianya, sehingga faktor status gizi hanya merupakan salah satu faktor saja terjadinya anemia.

Pemeriksaan dari jumlah 125 sampel yang diperiksa ditemukan ovalositosis 70% berjumlah 6 anak (4,8%) dengan ovalositosis 50% berjumlah 5 anak (4,0%) sedangkan yang ovalositosis 30% berjumlah 3 anak (2,4%) sedangkan dengan ovalositosis < 25% berjumlah 111 anak (88,8%). Bila dengan kriteria dikatakan ovalositosis bila didapatkan bentuk oval lebih dari 50% dari jumlah eritrosit (Amato dkk). Peneliti pada kesempatan ini menggunakan kriteria sesuai Amato dkk dikatakan ovalositosis apabila didapatkan eritrosit bentuk oval lebih dari atau sama dengan 50%. Kelompok ovalositosis berjumlah 11 anak (8,8%) dan non-ovalositosis berjumlah 114 anak (91,2%). Sehingga frekuensi ovalositosis pada penelitian ini dihasilkan 8,8%, hasil ini tidak berbeda jauh dengan yang diketemukan pada daerah Indonesia Bagian Timur lainnya misalnya Flores 8%, Timor 9,2%, rata-rata 3,2-23,7% (Sofro,1986), Holt dkk di Papua Nugini pada tahun 1991 sebesar 1-16% dan Amato pada tahun 1988 di Papua Nugini sebesar 11,2%.⁸

Dari jenis kelamin laki-laki yang masuk dalam kelompok ovalositosis 7 anak (12,7%) lebih banyak dibanding perempuan dalam kelompok ovalositosis 4 anak (5,7%). Pada penelitian ini ternyata hubungan ovalositosis terhadap jenis kelamin tidak bermakna $p=0.291$ ($p>0.05$). Sesuai dengan penelitian Mgone dkk 1996 yang menyatakan tidak ada perbedaan distribusi jenis kelamin pada individu dengan ovalositosis.³ Hal ini dimungkinkan karena ovalositosis merupakan manifestasi dari kelainan genetik membran sel akibat berubahnya protein band 3-27 bp yang diturunkan secara autosomal resesif (Amato & Booth 1977) atau secara autosomal dominan (Castelino dkk, 1981, Lie-Inji, 1985), sehingga penurunannya tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin.

Tabel 2. Hubungan ovalositosis dengan suku, suku sumba yang masuk dalam kelompok ovalositosis yaitu masing-masing 8 anak (8,4%) sedangkan suku non Sumba 3 anak (9,5%) ini menurut tabel ovalositosis mengelompok pada suku Sumba dan hampir 3 kali suku non Sumba tetapi bila dilihat dari persentasenya tidak berbeda jauh. Bila dihubungkan dengan statistik didapatkan $p=0.896$ ($p>0.05$) dengan PR 1.387 dan CI 95% (0.348 - 5.524) tidak bermakna secara statistik, sehingga ovalositosis tidak dipengaruhi oleh suku, mungkin karena baik suku Sumba maupun non Sumba masih merupakan satu rumpun suku /ras. SAO diturunkan secara autosomal dominan heterozigot, banyak ditemukan pada penduduk di Malaysia, Melanesia dan Indonesia.^{1,7,8,15}

Pada 11 sampel (3 sampel tidak ada hasil kadar hemoglobin) tinggal 8 sampel kelompok ovalositosis yang ada hasilnya dan yang mengalami anemia 3 sampel (37,5%) dan yang 5 sampel (62,5%) tidak anemia. Setelah dihubungkan tidak ada hubungan yang bermakna antara ovalositosis dengan anemia $p=0.983$, PR :0.743, CI 95% (0.168 – 3.290), ini sesuai dengan teori yang menyatakan tidak didapatkan anemia/hanya ringan

pada penderita ovalositosis, karena pada ovalositosis tidak terjadi hemolisis. Anemia disini seharusnya ditelusuri lebih lanjut anemia jenis apa sehingga dapat dipastikan penyebab anemia tersebut.^{3,11,12} Keadaan anemia masih banyak faktor yang ikut berperan terjadinya anemia seperti penyakit malaria, diet, penyakit cacing dan lain sebagainya.

Pemeriksaan kelainan kromosom yang dilakukan di Laboratorium Bagian Antropologi University of Tokyo dengan pemeriksaan metode PCR dengan cara pemeriksaan protein band 3 delesi 27-bp pada membran eritrosit, didapatkan delesi Protein band 3 27-bp ada 15 sampel (12,0%) dan yang tanpa delesi 110 sampel (88,0%). Dari 15 sampel delesi kromosom yang bermanifestasi ovalositosis ada 11 sampel (64,7%) sedangkan yang tidak bermanifestasi ovalositosis (normal) ada 4 sampel (26,7%). Pada tabel 4. Hubungan ovalositosis dengan kelainan kromosom, Secara statistik ovalositosis dengan kelainan kromosom didapatkan hubungan yang sangat bermakna $p=0,001$ ($p < 0.05$) yang artinya pada anak yang mengalami ovalositosis bila diperiksa kromosom akan mengalami delesi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Takeshima, dkk (1994), Alimsarjono, dkk (1997) serta Kimura, dkk (1998) yang melakukan penelitian di Indonesia melaporkan bahwa dari pemeriksaan PCR individu yang mengalami ovalositosis, ternyata dijumpai delesi 27 pasangan basa pada band 3 membran eritrosit sama seperti yang dijumpai pada penelitian di negara lain.^{12,15} Risiko kemungkinannya 68,125 kali dibandingkan dengan yang non ovalositosis.

Dari tabel 6. menunjukkan semua anak dengan malaria negatif mengelompok pada ovalositosis 11 sampel (100,0%). Hasil ini menunjukkan pada kelompok ovalositosis lebih sedikit / tidak dijumpai plasmodium didalam darahnya, dari statistik antara ovalositosis dengan didaptkannya plasmodium dihasilkan $p > 0.05$ ($p=0.939$, PR :1.089

dan CI 95% : (0.122 – 9.687) yang berarti tidak berhubungan secara bermakna. Jenis plasmodium yang didapat pada preparat kebanyakan plasmodium falsiparum 7 sampel dibanding plasmodium vivax 5 sampel ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh peneliti-peneliti lain yang menyatakan bahwa plasmodium falsiparum lebih sering ditemukan dibandingkan jenis plasmodium lainnya.¹³

Kepadatan parasit merupakan indek kegawatan malaria yang dipengaruhi interaksi antara plasmodium (merozoit) dan eritrosit (host). Sedang eritrosit host dengan asal suku (genetik) tidak berhubungan langsung karena terdapatnya lain faktor kekebalan selektif alamiah, usia, riwayat penyakit malaria sebelumnya, spesies dan strain plasmodium. tabel 7 didapatkan kepadatan parasit tinggi 8 sampel dan kepadatan rendah 94 sampel. Sampel dengan kepadatan parasit tinggi yang mengalami anemia 7 sampel (87,5%) dan yang tidak anemia hanya 1 sampel (12,5%) sedangkan kepadatan rendah yang mengalami anemia 38 sampel (40,43%) dan tidak anemia 56 sampel (59,6%), sehingga kebanyakan sampel dengan kepadatan parasit tinggi mengalami anemia. Menurut statistik didapatkan hubungan yang bermakna antara kepadatan parasit dengan anemia $p=0.028$ ($p<0.05$) PR : 10.316 dengan CI 95% (1.219 - 87.276), ini sesuai dengan teori kepadatan parasit malaria yang tinggi menyebabkan eritrosit banyak yang hemolisis sehingga terjadi anemia. Malaria juga dapat menyebabkan anemia nutrisiional, berdasarkan fakta yang menunjukkan bahwa parasitemia persisten atau rekuren dapat mengakibatkan terjadinya anemia defisiensi besi, yang diduga terjadi melalui : 1) Pada malaria fase akut terjadi penurunan absorpsi besi, 2) Kadar haptoglobin yang rendah akibat hemolisis intravaskuler, akan menurunkan pembentukan kompleks haptoglobin hemoglobin yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh hepar. Keadaan ini mengakibatkan penurunan avaiabilitas

besi. Hemoglobin bebas keluar dalam bentuk hemoglobinuria. 3) Terjadi immobilitas besi. Penelitian Brabin, 1992 di Papua New Guinea, anemia besi banyak ditemukan di daerah endemis malaria.³⁷

Ovalositosis dengan kepadatan parasitnya rendah ada 11 sampel (100,0%) tidak didapatkan satupun ovalositosis dengan kepadatan parasit tinggi, sedangkan kelompok non ovalositosis yang kepadatan parasitnya tinggi ada 8 sampel (7,0%) dan yang kepadatannya rendah 106 sampel (93,0%) . Bila dihubungkan dengan statistik antara ovalositosis dengan kepadatan malaria dihasilkan $p=0.717$, ($p>0.05$) yang berarti tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ovalositosis dengan kepadatan malaria. Hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Jarolim, dkk (1991); Cattani, dkk (1997), dan Mgone, dkk (1998).^{2,7,14} Hal ini mungkin disebabkan oleh karena anak-anak yang diambil sampel darahnya telah mempunyai riwayat pengobatan dengan anti malaria sebelumnya sehingga parasit yang masih ada merupakan golongan yang resisten terhadap pengobatan. Selain itu pada siklus eksoeritrosit dapat bertahun-tahun, misalnya pada plasmodium vivax dan plasmodium malariae, sehingga pada waktu pengambilan darah tidak dijumpai adanya parasit tersebut. Pada plasmodium falsiparum stadium yang dapat dijumpai pada darah tepi hanya bentuk cincin dan gametosit, sedangkan bentuk lain berada dalam kapiler-kapiler organ dalam, kecuali pada infeksi yang sangat berat. Kepadatan parasit malaria yang ditemukan pada ovalositosis jauh lebih sedikit dibandingkan dengan eritrosit normal. Hal ini terutama dihubungkan dengan kelainan membran eritrosit pada band 3.¹³ Dengan hasil pada tabel 9. penderita dengan ovalositosis semuanya tidak didapati kepadatan plasmodium parasit tinggi, pada tabel 7. penderita dengan ovalositosis semuanya tidak didapati malaria positif, dengan data

tersebut membuktikan penderita dengan ovalositosis tidak ada satupun didalam preparat darah apusnya adanya plasmodium, tetapi menurut statistik adanya nilai 0 (tidak ada hasil) maka nilai Resiko Prevalensi tidak didapatkan hasil, sehingga apakah eritrosit bentuk oval merupakan proteksi atau tidak belum dapat ditentukan secara statistik. Pada penelitian terdahulu oleh Yansen T dan Muryawan H (1999) juga tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria, tetapi didapatkan hasil resiko prevalensi kurang dari 1 yang artinya apabila gambaran eritrosit dengan ovalositosis merupakan proteksi terhadap kepadatan parasit malaria, maka resiko didalam darahnya lebih kecil didapatkannya parasit dibandingkan dengan eritrosit normal. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa ovalositosis tahan terhadap serangan malaria. Diperkirakan disebabkan oleh berbagai faktor antara lain : kemampuan eritrosit ovalositik yang berkurang dalam hal berubah bentuknya sehingga lebih mudah untuk difagositosis ketika melewati limpa. Eritrosit ovalositik juga lebih tahan terhadap serangan merozoit dibandingkan eritrosit normal. Hal ini disebabkan adanya afinitas ankirin ke molekul band 3 yang kuat, dan menurunkan daya gerak sitoskeleton bagian lateral yang menyebabkan ketidak mampuan merozoit yang datang untuk melekat.⁵

Pada tabel 9. Hubungan kepadatan parasit malaria dengan status gizi didapatkan tidak berhubungan secara bermakna dengan $p=0.151$ ($p>0.05$). Ini dimungkinkan adanya hambatan pertumbuhan parasit dan interaksi dengan status imun pejamu. Hambatan pertumbuhan parasit malaria, mungkin melalui suatu peningkatan dalam stres oksidatif parasit dalam sel darah merah. Beberapa studi pada manusia cenderung didapatkan korelasi positif antara kepadatan parasit dan indeks antropometrik, tidak banyak bukti di dalam literatur masukan energi yang rendah menghambat replikasi parasit.⁴¹

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Prevalensi ovalositosis pada subyek penelitian 8,8%
2. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna ovalositosis dengan kepadatan parasit malaria pada anak usia sekolah di daerah penelitian.

B. Saran

1. Perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel ovalositosis daerah penelitian yang luas, dengan jumlah sampel yang lebih banyak dalam mencari hubungan ovalositosis dengan kepadatan malaria.
2. Perlu dilakukan penelitian kohort pada individu dengan ovalositosis dan mencari faktor risiko ovalositosis terhadap kepadatan parasit malaria.
3. Penanganan malaria dilakukan dengan upaya pemberantasan vektor malaria dengan melakukan pengendalian lingkungan maka diperlukan kerjasama lintas sektor dan lintas program.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amato D, Booth PB. Hereditary Ovalocytosis in Melanesians. *Papua New Guinea Med.J* 1977; 20 : 26-32
2. Jarolim P, Palek J, Amato D et al. Deletion in erythrocyte band 3 gene in malaria resistance South East Asian Ovalocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88: 11022-26
3. Mgone CS, Koki G, Panju MM, Kono J, Bhatia KK, Genton B, Alexander NDE, Alpers MP. Occurrence of the Erythrocyte band 3 (AEI) gene deletion in Relation to Malaria endemicity in Papua New Guinea. *Trans.R Soc. Trop. Med. Hyg* 1996;90 : 228-31
4. Kimura M, Shimizu Y, Ishida WS, Soematri A, Tiwawecch D, Romphuruk A, Duangchan P, Ishida T. Twenty-seven Base Pair Deletion in Erythrocyte Band 3 Protein Gene Responsible for Southeast Asian Ovalocytosis is not Common Among Southeast Asians. *Human Biology* 1998;70 : 993-1000
5. Palek J. Hereditary elliptocytosis and related disorders. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA. *Hematology*, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill. 1991: 569-70
6. Zail S. Introduction to hemolytic anemias : Intracorpuscular defect. In : Pittiglio DH, Sacher RA. *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*. 1st ed. Philadelphia : FA Davis. 1987 : 91-8
7. Cattani JA, Gibson D, Alpers MP, Crane GG. Hereditary ovalocytosis and reduced susceptibility to malaria in Papua New Guinea. *Trans. Soc. Trop. Med. Hyg* 1987 ;81: 705-9
8. Sofro ASM. Ovalocytosis in Indonesia : Distribution and its relation to the malaria hypothesis. *Medika* 1986;10 : 954-8
9. Purnomo, Sudomo M, Lane EM, Franke ED. Ovalocytosis and malaria in Napu Valley, central Sulawesi Indonesia. *Bul. Penelit. Kesehat Indon* 1987; 15;2 : 15-8
10. Setyaningrum E, Sutanto I S, Purnomo. ovalocytosis dan Malaria di Kecamatan Padang Cermin Lampung Selatan, Lampung. *Maj kedokt Indon* 1999;49;1 :7-9
11. Becker PS, Lux SE. Disorder of the red cell membrane. In: Nathan DG and Oski FA. eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th edit. Philadelphia. WB Saunders & Co. 1991: 529-633
12. Becker PS, Lux SE. Hereditary Spherocytosis and Hereditary Elliptocytosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Toronto. Mc Grw-Hill, Inc. 1995 : 3513-49
13. Pribadi W, Sungkar S. *Malaria*. Edisi ke satu. Jakarta : Balai Penerbit FKUI. 1994 :25-33
14. Mgone CS, Genton B, Peter W, Panju MM, Alpers MP. The Correlation Between Microscopical Examination and Erythrocyte band 3 (AIE) Gene Deletion in Southeast Asian Ovalocytosis. *Trans.R. Soc. Trop. Med.Hyg*. 1995;92;42 : 296-99
15. Alimsardjono H, Mokono IS, Dachlan YP, Matsuo M. Deletion of twenty seven nucleotides within exon 11 of the band 3 gene identified in ovalocytosis In Lombok Island, Indonesia. *Jpn J Human Genet*. 1997;42 :233-6

16. Jacobsen PH. Plasmodium falciparum malaria parasite exoantigens : their role in disease and in immunity. Danish medical bulletin. 1995 ;42: 22-39
17. Rotbart HA, Levin MJ. Infection ; parasitic and mycotic. In: Hay,WW etc (eds). a Lange medical book Current pediatric diagnosis and treatment. 12th edition, Colorado, USA, Prentice-Hall International inc, 1995 : 1116-19
18. Collins FH, Kamau L, Ranson H & Fululu JM. Molecular entomology and prospects for malaria control. Bulletin of the World Health Organisation. 2000. 78 : 1412-23. <http://www.who.int/bulletin/pdf/2000/issue12/Bu0869.pdf>
19. Mc Connel B. History of malaria RPH Laboratory Medicine 1998 - 2000. <http://www.rph.wa.gov.au/labs/haem/malaria/history.html>
20. Brown HW. Edisi Bahasa Indonesia. Alih bahasa Rukmono B. Protozoa yang hidup dalam darah dan jaringan manusia. Dalam: Dasar parasitologi klinis edisi 3. Jakarta : Gramedia, 1979 : 72-155
21. Peter G, Halsey NA, Marcuse EK, Pickering LK. Malaria. Dalam: 1994 Reed book; Report of committee on infectious disease. 23rd edit. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1994 : 301-7
22. Nogroho A, Harijanto PN, Datau EA. Imunologi pada Malaria. Dalam : Malaria Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis & Penanganan. Harijanto edit. EGC Jakarat. 2000. 128-47
23. Daily JP. Malaria. eMedicine Journal, October 23, 2002. <http://www.emedicine.com/med/topic1385.htm>
24. White NJ. The pathophysiology of malaris. In : Backer JR, Muller R eds. Advances in Parasitology, Vol 13, Academic Press Limited. 1992 :83-149
25. Wiser Mark F. Malaria. September 21, 2000. <http://www.tulane.edu/wiserprotozoology/notes/malaria.html>
26. Merrell KT. Malaria. eMedicine journal. June 8, 2001. <http://www.emedicine.com/emerg/topic296.htm>
27. Fernandez MC. Malaria. eMedicine Journal, July 25, 2002. <http://www.emedicine.com/emerg/topic305.htm>
28. Pribadi W. Parasit malaria. Dalam : Gandahusada S, Pribadi W, Ilahude H, edisi. Parasitologi kedokteran . Jakarta: Balai Penerbit FKUI,1988
29. Mashaal H. Clinical Malariology. Seamic Publication No. 48. Southeast Asian Medical Information Center, 1986
30. Pribadi V. Aspek Imunologis Malaria. Dalam : Kumpulan Makalah KONIKA VI, bagian I. Denpasar, 1984 :98-107
31. Tanabe K, Mikkelsen RB, Wallach DFH. Transport of ions erythrocytes infected by plasmodis. In Ciba foundation symposium 94, London, Pitman inc, 1983 : 64-73
32. White NJ. Malaria. In Cook GC. (Ed). Manson,s Tropical Medicine. 20th ed.1996, WB Saunders Company Ltd. London,pp. 1087-164
33. Marsh K. Immunology of human malaria. In Bruce-Chwatt,s essential malariology. 3th ed. 1993, edward Arnold, London,pp.60-4
34. Stoute JA, Slaoui M, Heppner G, et al. A preliminary evaluation of a recombinant circum-sporozoite protein vaccine against plasmodium falciparum malaria. N Eng J Med 1997; 336 : 86-91

35. Cruz cubas AB, Gentilini M, Monjour L. Cytokines and T cell response in malaria. *Biomed & Pharmacother* 1994 ; 48 : 27-33
36. Gomez E Richard A, Dooland DL, et al. Identification antigeneticity of degenerate CD4+ T cell epitopes from plasmodium falciparum restricted by multipel HLA-DR alleles. (Abstract). The 45th annual meeting of the America society of Tropical medicine and Hygiene 1995; 53 :134
37. Langi J, Harijanto PN, Richie TL. Patogenesa malaria berat. Dalam : Harijanto PN (ed). *Malaria. Epidemiologi, Patogenesis, manifestasi klinis dan penanganan*, Jakarta, penerbit EGC, 2000 :118-27
38. Soemantri Ag, Kimura M, Ishida T. Malaria spesies and Southeast Asian Ovalocytosis defined by A 27-bp deletion in the erythrocyte band 3 gene. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* No 1 Vol 33. March 2002
39. Sihombing TY. Ovalositosis pada penduduk di daerahendemis malaria (staid kasus di desa Tanjung Tirta Banjarnegara). Laporan penelitian. Semarang 1999
40. Muryawan MH. Frekuensi serangan malaria pada ovalositosis dan non ovalositosis. Laporan penelitian. Semarang 1999
41. Genton B, Al-Yaman F, Ginny M, Taraika J, Alpers MP. Relation of anthropometry to malaria morbidity and immunity in Papua New Guinean children. *Am J Clin Nutr* 1998;68:731-41